

1932-1933. - N° 104

LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 23 Décembre 1932

PAR

Victor-Pierre REYNES

*Elève du Service de Santé de la Marine
Préparateur au Laboratoire de Médecine expérimentale
et de Bactériologie*

Né le 8 Mars 1906, à FLORAC (Lozère)

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUBREUIL, Professeur	Président.
		— LEURET, Professeur	{ Juges
		— AUBERTIN, Agrégé	
		PIÉCHAUD, Agrégé	

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1932

LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1932-1933. - N° 104

LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 23 Décembre 1932

PAR

Victor-Pierre REYNES

Elève du Service de Santé de la Marine

*Préparateur au Laboratoire de Médecine expérimentale
et de Bactériologie*

Né le 8 Mars 1906, à FLORAC (Lozère)

Examineurs de la Thèse	{	MM. DUBREUIL, Professeur	<i>Président.</i>
		— LEURET, Professeur	{ <i>Juges</i>
		— AUBERTIN, Agrégé	
		— PIÉCHAUD, Agrégé	

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1932

A circular library stamp from the University of Leiden. The text "R. UNIV." is at the top, "BIBLIOTHEEK" is in the middle, and "LEIDEN" is at the bottom, all arranged in a circular pattern.**PROFESSEURS HONORAIRES :****PROFESSEURS :**

	MM.
Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
Médecine expérimentale	DUPERIE.
Clinique ophtalmologique	TEULIERES.
Clinique chir. infant. et orthopédie	ROCHER.
Clinique gynécologique	GUYOT.
Clinique méd. des malad. des enf.	CRUCHET.
Chimie biologique et médicale	DELAUNAY.
Physique médicale et pharmaceut.	SIGALAS.
Médec. colon. et clin. des mal. exot.	BONNIN.
Clinique des mal. cutanées et syph.	PETGES.
Clinique des malad. des voies urin.	DUVERGEY.
Clinique des malad. nerv. et ment.	ABADIE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie ..	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée ..	LABAT.
Hydrologie thérapeutique et climat.	CREYX.
Clinique dentaire	CAVALIE.

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Chirurgie générale	PAPIN.
id.	JEANNENEY.
id.	CHARRIER.
id.	LOUBAT.
Obstétrique	PERY.
id.	RIVIERE.
Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
Dermatologie et syphiligraphie ..	JOULIA.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	VITTE.

	MM.
Puériculture	FAUGERE.
Démonstrations et prépar. pharmac.	GOLSE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.

MM. CABANNES (en congé).
BEAUVIEUX (chargé).
N.
GOURDON.
DELGUEL.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL DARGEIN

*Directeur de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes Coloniales*

*Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de Guerre*

Officier de l'Instruction publique

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ EMILE AUBERTIN

Médecin des Hôpitaux

*Chef de Travaux pratiques au Laboratoire
de Médecine expérimentale et de Bactériologie
de la Faculté de Médecine de Bordeaux*

*Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Bordeaux
Croix de Guerre*

Vous m'avez admis à travailler avec
vous et avez toujours été pour moi un
Maître indulgent.

Veillez trouver ici l'expression de
ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARC MOUREAU

*Assistant au Laboratoire de Médecine expérimentale
et de Bactériologie de la Faculté de Médecine de Bordeaux
Chef du Laboratoire de Bactériologie de l'Hôpital des Enfants
Croix de Guerre*

Pour les conseils éclairés qu'il m'a
toujours prodigués.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GEORGES DUBREUIL

*Professeur d'Anatomie générale et d'Histologie
à la Faculté de Médecine de Bordeaux
Directeur de l'Institut Pasteur de Bordeaux
Membre correspondant de la Société de Biologie
Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Instruction publique*

Vous m'avez toujours reçu avec
bienveillance dans votre laboratoire.

Vous avez bien voulu aussi me prodiguer vos conseils pour la partie histologique de mon travail.

Veillez accepter l'hommage de mon respect et de ma gratitude.

Introduction

En 1856, Villemin eut le mérite de démontrer, bien avant les découvertes pastoriennes, que la tuberculose est une maladie infectieuse inoculable.

En 1882, au lendemain même des premiers travaux de Pasteur, R. Koch découvrit le bacille : bâtonnet long et grêle, difficilement colorable, mais gardant ensuite sa coloration, même après traitement par les acides et l'alcool. Cette acido-résistance constituait la caractéristique du bacille tuberculeux.

On put, un instant, se croire en présence d'un microbe comparable à ceux que Pasteur venait de faire connaître, c'est-à-dire immuable, présent dans toutes les lésions spécifiques et présentant toujours la même morphologie.

Mais on s'aperçut bien vite que le terme « *bacille de Koch* » était trop étroit, et ne correspondait qu'à une des formes du virus tuberculeux.

Par la suite, les travaux de Ferran, Dubard, Arloing et Courmont, Metchnikoff, Arloing et Dufourt, Besançon et Philibert, et d'autres auteurs montrèrent que le virus tuberculeux est doué d'un extrême polymorphisme.

En 1907, Much découvrit les granulations qui portent son nom : granulations non acido-résistantes et gramophiles.

En 1910, Fontès, à l'Institut Oswaldo Cruz, filtra du pus tuberculeux, dans l'espoir d'isoler ces granulations et d'en étudier le pouvoir pathogène. Il réussit, après deux passa-

ges chez le cobaye, à retrouver des formes acido-alcoolorésistantes, qui avaient pris naissance à partir des éléments contenus dans le filtrat. Cette découverte ne valut à Fontès que le pseudonyme de « l'homme à la bougie cassée » (Vaudemer 855 *bis*) et l'on ne parla plus de cette expérience fondamentale.

Cependant, en 1914, Jousset (392) signalait, dans son travail sur les tuberculines, que, malgré toutes les précautions prises pendant la filtration, les bougies laissent passer certains éléments virulents.

En 1921, Mac Junkin (395) constatait que l'inoculation de filtrat de péritonite et des organes de cobayes tuberculeux rend le cobaye neuf sensible à la tuberculine.

Enfin, en 1922-1923, Vaudremer, en étudiant la croissance du bacille tuberculeux ensemencé en profondeur dans les milieux pauvres en matériaux azotés, tels que l'eau de pomme de terre, constata la présence dans ses cultures d'éléments atypiques polymorphes, non acido-résistants et susceptibles de traverser les bougies Chamberland L 3. De tels filtrats, mis à l'étuve à 37°, redonnèrent naissance, au bout de 48 heures, à des formations pareilles à celles que contenait le liquide avant sa filtration. Un mois après apparurent des formes bacillaires mycéliennes semblables à celles qu'avaient déjà décrites Nocard et Roux et Metchnikoff. Les éléments filtrables du bacille tuberculeux étaient découverts pour la deuxième fois.

Cette modalité du virus reçut d'abord le nom de « virus filtrant » ou encore celui de « ultravirus tuberculeux ». « Nous ne saurions trop nous élever, dit Hauduroy (370, p. 301), contre pareille confusion qui, si elle persiste, conduira à de regrettables erreurs. Si voisins soient-ils l'un de l'autre, tout un monde physiologique sépare les inframicrobes des formes filtrantes des bactéries. Il n'y a pas d'ultravirus tuberculeux. Nous savons ce qu'est un ultravirus et nous ne retrouvons aucun de leur caractère dans les éléments virulents des filtrats de bacille de Koch. Il existe

des formes filtrantes du bacille tuberculeux.» Nous dirions plus volontiers des « éléments filtrables » du virus tuberculeux, pour ne rien préjuger du rôle joué par eux dans le cycle évolutif du bacille.

Depuis 1923, les recherches se sont multipliées, tant pour prouver l'existence de ces éléments que pour définir leurs caractères microscopiques, culturels et expérimentaux. Parmi les nombreux expérimentateurs qui se sont occupés de la question, beaucoup n'ont abouti qu'à des échecs. C'est que cette étude, qui paraît facile au premier abord, se montre par la suite hérissée de difficultés. Toutes les opérations qu'exigent ces expériences, depuis le choix et la préparation du matériel à filtrer, jusqu'à la recherche des bacilles acido-résistants dans les organes des animaux inoculés, demandent une attention et une patience, à toute épreuve parfois. La filtration est l'opération la plus délicate, et qui-conque ne s'est pas d'abord initié à sa technique, s'expose à des échecs ou au contraire à des résultats trop beaux pour être vrais. Certains expérimentateurs aussi, dans le but de se rendre compte, par eux-mêmes, de la véracité de ces faits nouveaux, n'ont entrepris qu'une seule expérience, dans laquelle quelques cobayes seulement ont été inoculés, et en ont tiré des conclusions formelles.

Des échecs aux objections le pas était trop facile à franchir et, au feu de la discussion, quelques polémiques se sont allumées, qui ont parfois atteint les limites de la courtoisie. Nous reviendrons longuement sur la série des expériences négatives et sur les objections qui ont été soulevées contre l'existence des éléments filtrables du virus tuberculeux.

« Comme l'a dit le Professeur Ch. Richet, « l'inhabituel a le droit d'exister » et maintenant que les confirmations sont venues de toutes parts, qu'entre les mains de certains expérimentateurs, des centaines d'essais ont abouti toujours au même résultat, on n'a plus le droit de nier l'existence des formes filtrantes des bactéries non filtrantes ». Hauduroy (370, p. 302).

Si l'existence de ces éléments filtrables ne saurait faire de doute à présent, leur signification, par contre, n'est pas encore parfaitement connue. On a tendance, d'une manière générale, à les considérer comme représentatifs de certaines phases évolutives du développement des microbes dont ils sont issus. L'étude morphologique de leur évolution apporte des arguments à cette façon de concevoir les choses. Mais les aspects microscopiques des germes ne suffisent pas à les identifier. Leurs aptitudes biologiques et leur pouvoir pathogène ont au moins autant d'importance à cet égard. Nous avons étudié longuement les caractères de la virulence des éléments filtrables et les très nombreuses recherches que nous avons effectuées sur ce sujet avec M. le Professeur Agrégé Aubertin semblent nous permettre de conclure que, si le retour de ces éléments filtrables à la forme bacillaire s'effectue, le plus souvent, d'une manière aisée, il n'en va pas toujours de même, il s'en faut, en ce qui concerne la récupération du pouvoir pathogène des germes générateurs.

La découverte des éléments filtrables du virus tuberculeux a ouvert des horizons nouveaux à la clinique et l'on s'est demandé, en particulier, si toute une série de maladies plus ou moins apparentées à la tuberculose, ne pouvait pas leur être attribuée. D'autre part divers expérimentateurs se sont efforcés de rechercher ces éléments dans les produits pathologiques tuberculeux non bacillifères et ont tenté, peut-être prématurément, d'ouvrir un chapitre nouveau à la phtisiologie.

Mais la question capitale soulevée par ces découvertes, celle en tout cas à laquelle les auteurs se sont les plus attachés, a trait à la possibilité du passage de ces éléments invisibles du virus tuberculeux à travers le placenta et à la contamination possible du fœtus par la mère tuberculeuse. La querelle entre les tenants de l'hérédité et les tenants de la contagion, vieille comme la médecine elle-même, a trouvé là une nouvelle occasion de se rallumer. Nous verrons

quelles modifications peuvent apporter les connaissances nouvelles aux faits antérieurement connus.

Nous diviserons ce travail en trois parties et nous exposerons, autant que les travaux en cours nous le permettront :

1° Les techniques employées pour la mise en évidence des éléments filtrables du virus tuberculeux ;

2° Les renseignements fournis par la méthode expérimentale sur les caractères biologiques de ces éléments ;

3° Leur rôle dans la tuberculose spontanée dans la nature.

Nous ajouterons à cet exposé, au fur et à mesure que l'occasion s'en présentera, les protocoles des expériences que nous avons entreprises sur quelques points particuliers de cette vaste question.

Ces expériences portent sur trois cents cobayes environ. Elles ont été effectuées au Laboratoire de Médecine Expérimentale de la Faculté de Bordeaux, sous la direction de M. le Professeur Agrégé Emile Aubertin, que nous tenons à remercier ici, pour les conseils éclairés qu'il nous a prodigués, tant au cours de ces expériences, que dans la rédaction de ce travail. Notre reconnaissance doit également aller à M. le Professeur G. Dubreuil, qui nous a toujours reçu avec bienveillance dans son laboratoire et a bien voulu nous donner des conseils pour la partie histologique de ces recherches.

Nous avons entrepris cette étude sans parti-pris, prêt à nous incliner devant les observations expérimentales. En même temps, nous nous sommes efforcé de nous tenir au courant des travaux effectués dans les divers pays, sur l'existence et les propriétés des éléments filtrables du virus tuberculeux, et nous avons pu réussir, non sans de grandes difficultés, à grouper une masse de renseignements bibliographiques, dont on trouvera les références à la fin de notre travail.

Il ne nous sera pas toujours possible de dégager des con-

clusions très nettes de l'ensemble de cet exposé. L'état actuel des recherches ne le permet pas. Mais il nous a paru utile de faire le point de cette question, déjà fort embrouillée, d'autant qu'à notre connaissance il n'existe pas encore, tant en France qu'à l'étranger, de revue générale sur le sujet. Notre effort sera récompensé si ce travail peut rendre quelques services à ceux qui voudront apporter leur contribution expérimentale ou clinique à l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux, dont l'importance biologique est considérable.

PREMIÈRE PARTIE

De la mise en évidence des éléments filtrables du virus tuberculeux Les techniques

CHAPITRE PREMIER

Où trouve-t-on les éléments filtrables du virus tuberculeux ?

I. — Les éléments filtrables dans les cultures

Les cultures des diverses variétés de bacilles de Koch constituent un bon matériel pour obtenir des éléments filtrables.

C'est en étudiant les variations de l'acido-résistance, dans les milieux pauvres en matières azotées, telles que l'eau de macération de pomme de terre, que Vaudremer (846-847) redécouvrit, en quelque sorte, les éléments filtrables du virus tuberculeux, déjà mis en évidence par Fontès par la méthode expérimentale. Filtrant de telles cultures sur bougie Chamberland L 3, Vaudremer obtint un liquide privé de bacilles mais susceptible de redonner des colonies sur milieu de Pétroff. Ces filtrats étaient peu pathogènes pour le cobaye, produisant seulement une hypertrophie ganglionnaire et parfois la caséification d'un ganglion.

Comme nous le verrons, pendant longtemps, la culture directe obtenue par Vaudremer à partir des filtrats ne put être réalisée par d'autres auteurs. Mais en employant la méthode expérimentale, un grand nombre de savants ont démontré l'existence d'éléments filtrables dans les cultures.

C'est ainsi que ces éléments furent trouvés par Valtis (805) dans des cultures âgées de trois semaines et de deux mois, puis par Arloing et Dufourt (10) dans une culture de bacille humain sur milieu de Pétroff, âgée de un mois et demi, et provenant de l'ensemencement direct d'un pus tuberculeux.

Par la suite, de nombreux auteurs sont arrivés aux mêmes résultats : Pla y Armengol, Gratacos Massanella et Sabati (58), Mlle Togounoff (795), Urizio (803), Vascellari (840), Vasiliu et Iriminoiu (842), Zetchnovizer et Karout (880) et d'autres auteurs.

1° INFLUENCE DU MILIEU. — Dans l'état actuel de la question, le milieu de culture ne semble pas avoir une grande influence sur la formation des éléments filtrables, pour peu cependant qu'il soit suffisamment adapté au développement du bacille tuberculeux. Le milieu synthétique de Sauton, le bouillon glyciné, la pomme de terre, les milieux de Pétroff, de Petraghiani, de Læwenstein, etc., ont été également utilisés. Lovisato (450), après avoir comparé entre eux une dizaine de milieux, donne pourtant la préférence, comme Vaudremer, à ceux qui sont peu azotés et en particulier non glycinés, c'est-à-dire à ceux dans lesquels les bacilles perdent leur acido-résistance et prennent des formes atypiques. Il est à noter toutefois que cet auteur n'a pas obtenu de résultats à partir de bacilles ensemencés sur milieu de Sauton, alors que celui-ci a été utilisé avec succès par nombre de bactériologistes et par nous-même. Il est vraisemblable d'ailleurs que, dans l'avenir, en faisant varier les éléments nutritifs du milieu, on pourra arriver à augmenter la production d'éléments filtrables. Déjà Manfredi et Parrino (471) ont obtenu des résultats intéressants dans ce sens, en ajoutant à leurs cultures en bouillon glyciné de la saponine à un pour cent, produit qui, d'après certains auteurs, aurait la propriété de provoquer le polymorphisme du bacille de Koch.

2° INFLUENCE DE L'ÂGE DES CULTURES. — L'importance de l'âge des cultures est assez discutée. Tandis que Vascellari (840) estime qu'il vaut mieux filtrer de vieilles cultures, d'autres auteurs, en particulier les expérimentateurs de l'Institut Pasteur de Paris, s'adressent presque exclusivement à des voiles jeunes. Ninni (550) filtre des cultures de huit jours, trente-deux jours et soixante jours et ne trouve des éléments filtrables que dans les deux premières. Valtis, Nègre, Boquet et Mlle Certonciny (814) avaient déjà fait des constatations analogues. Cependant Valtis (808) a eu des résultats positifs au bout de deux mois et Lovisato (450) a toujours attendu ce délai. Il est certain que l'on peut avoir des résultats dans ces conditions, mais il semble bien que ce soit dans les cultures jeunes que l'on a le plus de chances de déceler les éléments filtrables. D'après Fontès le fait serait dû à ce que « la transplantation d'une bactérie quelconque dans un nouveau milieu de culture détermine, jusqu'à l'adaptation définitive des éléments transplantés aux nouvelles conditions de vie, une lyse d'un grand nombre de ceux-ci ». Il y aurait là formation d'une substance finement pulvérulente qui constituerait, en somme, la phase filtrable du virus (?).

3° INFLUENCE DES REPIQUAGES. — Van Deinse (229) repiquant la même culture de bacilles tuberculeux tous les quatre jours, a cru remarquer qu'à la longue la culture produisait moins d'éléments filtrables, ce qui serait dû, pour lui, à l'atténuation de virulence de la souche. Nous étudierons ce dernier point au paragraphe suivant. Disons seulement que les éléments filtrables ayant pu être obtenus à partir du B. C. G. (De Sanctis Monaldi), souche qui, comme on le sait, est entretenue par repiquages successifs depuis très longtemps, sur pomme de terre biliée, on peut conclure que le nombre de repiquages ne semble avoir aucune influence sur la production d'éléments filtrables. Seule, peut-être, leur précocité intervient.

4° INFLUENCE DE LA VIRULENCE. — Arloing et Dufourt (37) et nombre d'auteurs ont montré que l'on peut obtenir des filtrats à partir de souches peu virulentes. Ninni a isolé ces éléments de cultures de bacilles acido-résistants saprophytes. L'exemple du B. C. G., dont le pouvoir pathogène est nul, vient encore confirmer ces données. Toutefois nous étudierons, dans la deuxième partie de ce mémoire, les rapports existants entre la virulence des éléments filtrables et celle de leurs générateurs.

5° INFLUENCE DE LA SOUCHE. — Certaines souches de bacilles tuberculeux fournissent abondamment des éléments filtrables tandis que d'autres n'en produisent pas. Ici intervient, dans une certaine mesure, une question d'adaptation au milieu. C'est ainsi que plusieurs souches, isolées de crachats ou d'urines, ne nous ont donné de résultats que lorsqu'elles ont été bien adaptées au milieu de Sauton et qu'elles y cultivaient rapidement. Ninni (558) et De Blasio (101) ont fait la même observation.

Ce facteur cependant n'intervient pas seul. Arloing et Thévenot (49) n'ont pu déceler avec certitude les éléments filtrables au cours de douze générations d'un bacille très virulent, suivi dès son isolement d'une urine et entretenu régulièrement sur pommes de terre glycinées. Les auteurs préparaient, à chaque repiquage, un filtrat aux dépens des colonies, un deuxième avec la surface de pomme de terre sous-jacente, un troisième avec le voile développé sur la réserve d'eau glycinée du fond du tube, un quatrième avec le liquide de cette réserve. Avec ces différents filtrats, ils n'ont pu obtenir de lésions après deux passages chez l'animal. Ils ont seulement relevé une hypertrophie ganglionnaire chez les cobayes inoculés avec les filtrats de la troisième génération de bacilles (quatre mois après l'isolement). Ainsi il est des souches qui semblent à peu près dépourvues d'éléments filtrables. Nous ignorons pour quelle raison. Peut-être d'ailleurs dans l'expérience précédente, eût-il fallu faire plus de deux passages pour obtenir des lésions appréciables.

6° INFLUENCE DE LA VARIÉTÉ DE BACILLES. — La variété de bacilles ne semble pas intervenir. De Sanctis (714) a constaté la présence d'éléments filtrables dans les cultures de B. C. G. dans un peu plus de douze pour cent des cas ; et a remarqué que les cultures sur milieu de Sauton, âgées de sept jours, se montrent plus riches en éléments filtrables que les produits pathologiques (pus) obtenus par injections de fortes doses de B. C. G. Ces éléments d'ailleurs n'ont aucune virulence.

Nègre et Valtis (541) ont vu de même apparaître des bacilles acido-résistants dans les ganglions de cobayes inoculés avec des filtrats de culture de B. C. G. sur Sauton, âgées de sept jours, les animaux étant après inoculation traités avec des extraits acétoniques de bacilles de Koch. Cependant Balozet (73) et Sabatucci (679) ont toujours eu des résultats négatifs avec le B. C. G.

Les souches aviaires ont été utilisées par De Potter (636), qui a constaté que l'injection intraveineuse de quarante à cinquante centicubes de filtrat de culture a provoqué, chez les poules, l'apparition de lésions tuberculeuses : l'un de ces animaux présentait une infiltration tuberculeuse de tout le mésentère et des lésions de la rate et du poumon ; un autre quelques rares nodules sur les poumons avec bacilles acido-résistants. Arloing et Dufourt (47) ont pu également tuberculiser des poulets et des pigeons avec des filtrats de tuberculose aviaire. Ils ont obtenu plus facilement des lésions avec de jeunes animaux et la voie digestive leur a paru la plus efficace. La présence d'éléments filtrables dans les souches aviaires a encore été constatée par Ninni (559).

Les bacilles para-tuberculeux (bacilles de Grass, de la fiéole, du beurre, etc.) sont d'ailleurs, eux aussi, susceptibles de fournir des éléments filtrables. Ninni (560) a même obtenu des cultures à partir de ganglions de cobayes inoculés avec des filtrats de ces souches.

Jelin (382) ensemençant des filtrats de culture de bacilles de Timothée, a vu apparaître sur bouillon glycérimé, des formes bacillaires, qui, d'abord non acido-résistantes, sont devenues normales après le troisième repiquage.

Des éléments filtrables semblent d'ailleurs pouvoir être obtenus à partir de tous les bacilles acido-résistants connus. Ainsi Markianos (480-481) a constaté leur présence dans les organes de rats morts de lèpre et a remarqué qu'il faut un temps relativement long (deux mois) avant de voir se reproduire les formes acido-résistantes.

Le bacille de la lèpre humaine ne fait pas exception. Vaudremer, Sézary et Mlle Brun (855) ont vu apparaître dans un filtrat d'*Aspergillus fumigatus* ensemençé avec un lépromme et repiqué ensuite sur bouillon glycérimé des formes, qui d'abord pseudo-méningococciques, puis mycéliennes, puis granuleuses, ont fini par donner naissance à des bacilles acido-résistants. Un filtrat de rate lépreuse leur a donné des résultats comparables.

De même, Cantacuzène et Longhin (167), en employant la méthode spéciale d'inoculation intrapéritonéale de Van Deinse, dont nous parlerons plus loin, ont mis en évidence, dans l'épiploon et la rate de rats inoculés avec le filtrat d'un lépromme humain, des bacilles acido-résistants typiques qui sont devenus visibles au bout de deux mois, tandis que ces auteurs n'ont rien trouvé chez les animaux sacrifiés au bout de vingt-quatre heures et quinze jours, ce qui est en accord avec les expériences de Markianos, sur la lèpre des rats.

Enfin nous devons mentionner une technique spéciale, employée par Casagrandi (175) et qui consiste à faire passer les cultures de bacilles de Koch dans l'organisme d'animaux réfractaires à la tuberculose, tels que le ver à soie, ce qui aurait pour effet d'enrichir les cultures en formes filtrables. Urizio (804) n'a pas obtenu de résultat par cette méthode, mais a cependant observé des formes granuleuses rappelant les granulations de Much.

II. — Les éléments filtrables dans les produits pathologiques et les organes tuberculeux

C'est dans le pus tuberculeux que furent découvertes les formes filtrables du virus tuberculeux. Cette expérience fondamentale vaut d'être rapportée. Fontès (297) injecta sous la peau d'un cobaye le produit de la filtration sur bougie Berkefeld de pus caséeux dilué. Au bout de quinze jours, il sacrifia l'animal et constata une augmentation de volume des ganglions et de la rate. Ces organes contenaient des granulations acido-résistantes, mais pas de bacilles. Le quart de la rate fut broyé et inoculé à un cobaye neuf. Huit jours après, il s'était formé un nodule au point d'inoculation et les ganglions voisins étaient hypertrophiés. Nodule et ganglions furent retirés par biopsie. Ils ne contenaient pas de bacilles. Cependant l'animal se maintint en bonne santé. Sacrifié au bout de cinq mois, il présenta des foyers congestifs à la base des poumons. Les ganglions étaient normaux. Mais des frottis de poumons et de ganglions montrèrent des bacilles acido-résistants.

Par la suite, Arloing et Dufourt (27), Durand et Vaudremer (252), Valtis (807-809), Zechnovitzer et Karout (880) et d'autres expérimentateurs obtinrent des résultats analogues avec du pus tuberculeux.

Les éléments filtrables ont été souvent décelés dans les expectorations des tuberculeux : Arloing et Dufourt (27), Bernard, Desbucquois et Thoyer (86), Bocchini (104), Cramarossa (209), Durand (255), Guardabassi (355), Musso (515), Valtis (805), Zechnovitzer et Karout (879), Zappia (878), Zuccola (884-886) et d'autres.

La richesse des crachats en éléments filtrables n'est pas forcément en rapport avec le nombre de bacilles de Koch qu'ils renferment (Arloing et Dufourt, 27) et nombreux

sont les auteurs, qui, comme Gaspar (339), ont trouvé ces éléments dans des crachats où il n'était pas possible de déceler de formes bacillaires acido-résistantes.

Dans les urines provenant de reins tuberculeux, la recherche a été faite avec résultats positifs par Nélis (544), et Nasta, Jovin et Blechmann (524). Cependant dans une de ses séries d'expériences, Nélis (546) n'a rien obtenu. Il pense que les éléments filtrables ne s'éliminent qu'à certaines périodes de la maladie.

Les éléments filtrables ont encore été décelés :

— dans le lait de femme tuberculeuse (non filtré) : Priboiano et Lacomme (640) ;

— dans le lait de vache réagissant à la tuberculine : Doyle et Purchase (243), Gardenghi (336), Rossi (672).

— dans le sang de tuberculeux : Bernard, Desbucquois et Thoyer (86), Bonciu et Jonesco (108), Delille, Saenz et Bertrand (232) ;

— dans le sang de femmes tuberculeuses, pendant la période de la menstruation : Valtis et Mlle Miseiwick (819) ;

— dans le sang d'enfants atteints de typho-bacilliose avec ou sans érythème noueux : Arloing et Dufourt (51) ;

— dans le sang de bovins tuberculeux : Doyle et Purchase (243), Rossi (673) ;

— dans le liquide pleurétique et le liquide d'ascite de l'homme et des animaux tuberculeux : Durand (255), Durand et Charchanski (254), Kevork (413), Lesbouyries et Verge (438), Vascellari (841), Nasta (520) ;

— dans les épanchements pleurétiques et abdominaux apparemment non tuberculeux de cardiaques : Lanza (434). Dans ce cas comme le fait remarquer cet auteur, du fait que le liquide a été prélevé à la période de décompensation, la crise aiguë du cœur a pu stimuler un foyer préexistant occulte de tuberculose, occasionnant, dans le sang, une décharge de virus tuberculeux sous la forme d'éléments filtrables ;

— dans le liquide d'ascite de la cirrhose atrophique de Laennec: Sergent et Priboiano (747);

— dans le liquide de pneumothorax artificiel: Veber (856);

— dans le liquide d'hydrocèle essentielle: Cartier (173);

— dans le liquide céphalo-rachidien d'une méningite tuberculeuse: Arloing et Dufourt (10);

— dans les organes ou lésions tuberculeux, tels que: chancre pulmonaire d'inoculation et gommes tuberculeuses sous-cutanées: Arloing et Dufourt (10), poumons tuberculeux: Fabry (267), ganglions tuberculeux, caséeux ou non: Arloing, Dufourt et Malartre (9), Arloing et Dufourt (15), Armengol, Massanella et Sabati (58), Durand (255);

— dans les sarcôides et tuberculides (non filtrés): Ravaut et Valtis (651-652-654);

— dans la rate non filtrée d'une malade atteinte de la maladie de Vaquez: Kindberg et Garcin (415);

— dans les organes d'animaux tuberculeux où Valtis (812) les a décelés dès le quatorzième jour après l'inoculation: Lesbouyries et Verge (438), Ninni (557), Paraf (594), Saenz (689), Mlle Togounoff (795), Vascellari (841), Verge et Placidi (863) et d'autres auteurs.

— enfin dans le placenta, les fœtus et annexes fœtales de mères tuberculeuses: Arloing et Dufourt (13), Calmette, Couveiaire, Valtis et Lacomme (154), Gregersen (351).

Pour Ninni (557), c'est dans les formes aiguës primitives de la tuberculose, ou au cours des phases aiguës de l'infection chronique, que la richesse en éléments filtrables des produits pathologiques serait la plus grande. De même, il y aurait un rapport entre l'abondance des bacilles de Koch dans ces produits et l'activité des filtrats obtenus à partir d'eux. Arloing et Dufourt (27), Vascellari (841) pensent, au contraire, que ce dernier rapport n'existe pas. Pour Durand et Charchanski (254), les résultats dépendraient surtout de la dose de filtrat injectée.

Les éléments filtrables ont donc été décelés dans tous les produits pathologiques d'origine tuberculeuse et même dans quelques produits d'origine non apparemment tuberculeuse. Nous verrons ultérieurement ce qu'il est permis de déduire de ces faits sur le rôle joué par ces éléments en pathologie.

CHAPITRE II

Isolement des éléments filtrables du virus tuberculeux

Filtration et ultrafiltration

1° PRÉPARATION DU MATÉRIEL A FILTRER

Avant de procéder à la filtration, il convient de faire subir au matériel à filtrer une certaine préparation, dans le but de libérer les éléments filtrables, de faciliter la filtration et d'éviter le colmatage de la bougie.

a) *Cultures*. — Sur milieu solide, on racle les cultures à l'aide d'une anse de platine ou d'une spatule et on émulsionne ensuite dans du sérum physiologique. Lorsqu'on part de milieux liquides, il faut décanter et ne prendre que le voile, les éléments filtrables paraissant adhérents aux bacilles. On reprend ensuite par du sérum physiologique. On aura pris la précaution, si l'on veut filtrer des cultures très jeunes, d'ensemencer une dizaine de petits ballons, afin d'avoir une quantité suffisante de voiles tuberculeux.

Voici, d'après Ninni (558), les conditions d'une bonne expérimentation à partir des cultures :

1° Employer des cultures jeunes, d'autant plus jeunes que le développement est moins rapide, les éléments filtrables étant plus aisément décelables dans les cultures âgées

de une à trois semaines, que dans des cultures plus anciennes. (Ceci n'est pas cependant indispensable).

2° Employer des cultures à développement rapide.

3° Agiter d'une façon prolongée, les voiles ou les cultures sur milieux solides, à l'aide de sable stérile et de perles de verre. Il semble, en effet, que les éléments filtrables n'existent pas habituellement à l'état libre dans les cultures, mais qu'ils sont adhérents, soit aux bacilles soit à la substance amorphe qui les unit (Ninni).

4° Laisser séjourner les produits à filtrer à la glacière, pendant deux ou trois jours, ce qui permet au sable d'entraîner au fond du récipient la plus grande partie des bacilles.

5° Filtrer d'abord les cultures sur papier afin d'éviter le colmatage de la bougie.

Urizio (803) fait même précéder cette filtration grossière sur papier, d'une forte centrifugation, et filtre ensuite sur une bougie à gros pores, avant d'effectuer la filtration définitive sur une bougie à pores convenables. Toutes ces opérations successives peuvent ne pas être sans inconvénient, car nombre des éléments filtrables sont susceptibles d'être retenus à chaque filtration.

b) *Produits pathologiques.* — Les fragments de tissus doivent être préalablement broyés et triturés finement, dans un mortier, en présence de sable stérilisé. On émulsionne ensuite dans du sérum physiologique, puis on agite énergiquement dans un récipient contenant des perles de verre. Un séjour à la glacière permet la décantation du liquide et il suffit de filtrer une première fois sur papier pour avoir un produit prêt à être définitivement filtré sur bougie.

Les exsudats, le lait, les urines peuvent être directement, après dilution convenable, filtrés sur bougie.

Les crachats et le pus tuberculeux peuvent être laissés à l'étuve à 37°, pendant quarante-huit à soixante-douze heures pour les autolyser. Ninni recommande cependant de ne pas prolonger cette autolyse plus de vingt-quatre

heures, car elle ne serait pas sans inconvénient pour les éléments filtrables. Après décantation et dilution convenable dans du sérum physiologique (deux volumes pour les crachats et cinq volumes pour le pus, d'après Calmette et Valtis), les échantillons sont filtrés sur papier (recouvert d'une mince couche de terre d'infusoire, recommandent les auteurs précédents), puis sur bougie Chamberland neuve.

Pour le sang, Calmette et Valtis conseillent d'opérer de la façon suivante : « 30 centicubes de sang sont prélevés par ponction veineuse dans un tube contenant 2 cc. 5 d'une solution de citrate de soude à 10 %. Le sang, ainsi rendu incoagulable, est centrifugé. Le culot obtenu est laqué par addition d'eau distillée dans la proportion de 20 cc. d'eau pour 10 cc. de sang. Lorsque l'hémolyse est achevée, on ajoute le plasma décanté, puis on jette sur papier mouillé stérile ».

c) *Remarques à propos de la dilution.* — Une opération très importante réside dans la dilution du matériel de départ. Ninni dilue chaque voile de culture, âgé de huit jours, dans dix centicubes, et les produits pathologiques dans vingt à vingt-cinq parties d'eau physiologique. Tous les auteurs qui se sont occupés de filtration recommandent cette précaution, comme indispensable pour éviter le colmatage de la bougie. Mais il ne faut pas tomber dans un excès contraire et faire des dilutions trop étendues, ce qui aurait pour effet de noyer littéralement les éléments filtrables et d'exiger des inoculations de trop grandes quantités de filtrats. Il est vrai que l'on peut concentrer le liquide et le ramener à son volume primitif par évaporation dans le vide ou par un séjour à l'étuve (Durand et Vaudremer, 252; Ninni, 553). Il va de soi qu'au cours de toutes ces manipulations, il convient d'observer une asepsie aussi rigoureuse que possible et de n'employer que du matériel stérilisé.

2° CHOIX ET MONTAGE DES BOUGIES

Il faut porter toute son attention sur le choix des bou-

gies. Celles-ci doivent être neuves « au moins dans les expériences premières » (Hauduroy). La plus communément utilisée est la bougie Chamberland L 3. Casagrandi (176), Flarer (289), rejettent les bougies L 2, et Berkefeld N., pour leur trop grande porosité, encore que les Berkefeld aient souvent donné des résultats négatifs, à Canelli et Bosco (165). Calmette et Valtis cependant recommandent les bougies Chamberland L 2.

De nombreux appareils de contrôle de bougies ont été proposés, tel par exemple que celui de Petraghiani (609), basé sur le nombre et le diamètre des bulles d'air qui sortent à travers les pores, lorsqu'on exerce une pression donnée dans la bougie, et sur le temps que met la colonne de mercure du manomètre relié à la bougie, à s'abaisser d'une certaine hauteur. Ainsi les bougies de mauvaise qualité sont celles qui laissent passer des bulles d'air à la pression de moins de quarante centimètres de mercure et celles qui, à la pression de soixante-seize centimètres, produisent des bulles trop fréquentes et de diamètre différent.

Cramarossa (209), dans le but de contrôler les bougies, a tenté de mesurer la vitesse de filtration; mais il obtient des résultats tellement variables, même avec des bougies du même type, que cette méthode ne peut être utilisée.

Hauduroy (370) éprouve les bougies en les plongeant dans l'eau et en exerçant à l'intérieur une pression de un kilogramme; aucune bulle d'air ne doit s'échapper. Un procédé simple, que nous-même avons constamment employé, est le suivant : « On adapte à l'ouverture de la bougie une poire de caoutchouc à tétine. On trempe la bougie jusqu'au-dessus de son extrémité à laquelle est adaptée la poire, dans l'eau distillée contenue dans une éprouvette. On exerce sur la poire, avec la main, la plus forte pression possible pendant une à deux minutes. Aucune bulle d'air ne doit s'échapper de la bougie (partie vernissée et non vernissée) » (Hauduroy).

On peut utiliser divers modes de montage. Personnelle-

ment, nous avons à peu près constamment employé des fioles d'Erlenmeyer, obturées par un bouchon de caoutchouc, traversé par une croix de Legroux. Un tel montage a l'avantage d'être commode et sûr, car il permet de retirer le filtrat avec un minimum de manipulations.

La bougie étant adaptée au récipient du type choisi, on stérilise ensuite le tout à l'autoclave à cent vingt degrés pendant trente minutes.

La plupart des expérimentateurs, dans le but de vérifier la bougie pendant la filtration, ajoutent au liquide à filtrer un germe banal, tel que celui du choléra des poules, par exemple. « Cette précaution est peut-être inutile. Une minutieuse vérification de la bougie, pratiquée comme nous l'avons indiqué, est une garantie qui vaut bien l'adjonction d'un test, quant à la perméabilité de la bougie. Je vois, d'autre part, un danger assez grave à l'adjonction d'une culture... L'existence possible de formes filtrantes de microbes visibles dans les cultures qu'on ajouterait comme test, rend, *a priori*, fausses toutes les expériences faites dans ces conditions » (Hauduroy).

Dans la question qui nous occupe, cette remarque d'Hauduroy ne semble pas s'appliquer. Mais comme me le fit remarquer M. E. Aubertin, il y a par contre, à l'adjonction de germes test au matériel à filtrer, la possibilité d'un autre inconvénient : c'est l'introduction, dans le filtrat, de produits solubles d'origine microbienne qui peuvent, peut-être ensuite impressionner les organismes inoculés et risquer de modifier leurs réactions vis-à-vis des éléments tuberculeux filtrables. Les recherches récentes de Schwartzman et de Sanarelli doivent, à ce point de vue, nous faire redoubler d'attention. Dans l'état actuel des choses, il ne semble pas cependant que l'adjonction au filtrat de certains germes comme le bacille du choléra des poules par exemple ait pu modifier beaucoup les résultats.

En théorie, il ne devrait pas suffire de contrôler si une bougie est perméable à l'excès ; il faudrait aussi, selon la

remarque de Puntoni (642), savoir si elle est suffisamment perméable et, pour cela, ajouter au liquide à filtrer « quelque chose » qui soit sûrement filtrable. Mais, en pratique, cela ne paraît pas facile et aucun expérimentateur ne l'a tenté.

3° LA FILTRATION

La filtration ne doit pas être considérée seulement en fonction des dimensions des pores de la bougie. Pour employer l'expression de D'Herelle, les germes ne passent pas à travers un filtre, à la façon d'un train traversant un tunnel. Les liquides soumis à la filtration peuvent être considérés comme des suspensions colloïdales, et dès lors, de nombreux facteurs interviennent, tels que: alcalinité et acidité, viscosité, charge électrique des parois de la bougie, électrolytes, pression, température, durée, etc. Nous n'avons pas à nous étendre sur cette question, que l'on trouvera longuement traitée dans le livre d'Hauduroy (Paris, Masson 1929), et dans les articles de D'Herelle (*Immun. In. Nat. Dis. Baltimore*, 1924), Wollmann (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 1927), Koch (*Centralbl. f. Bakt.*, 1926), Milone (*Arch. Per. lo. Sc. Med.*, 1928), Pulcher (*id.*), etc.

De tous les facteurs connus ou inconnus, qui influencent la filtration, certains cependant paraissent exercer une influence prépondérante. C'est ainsi que la plus ou moins grande concentration d'albumine que possède le liquide à filtrer joue un rôle notable (Urizio, 803). Plus riche en albumine est la substance filtrable, plus forte sera l'absorption de la part de la bougie (Bechold, Marchoux, Rosenthal). D'où la nécessité de laisser autolyser les produits pathologiques et surtout de les diluer suffisamment.

Le degré de vide employé a une grande importance. Hauduroy (370), Casagrandi (174-176) remarquent que souvent « les particules en suspension dans le liquide à filtrer sont d'un diamètre plus petit que celui des pores qu'ils ont à

traverser » (Hauduroy). Ces germes sont retenus grâce au phénomène de « l'adsorption ». Ainsi il faut éviter les fortes pressions. « La règle générale est de filtrer avec un vide peu élevé : vingt à trente centimètres de mercure » (Hauduroy). Nous nous sommes personnellement toujours tenu dans ces limites.

Pour la même raison, il ne faut pas que la filtration dure trop longtemps. Trente minutes constituent un maximum. Sinon « il semble que les germes s'accumulent dans les parois de la bougie. Celle-ci se colmate, plus rien ne passe. Fait plus grave : si le liquide que l'on filtre contient, à côté de l'ultra-virus que l'on veut isoler, des microbes visibles, sans exigences culturelles particulières, ceux-ci se développent, colonisent dans la paroi du filtre, gagnent peu à peu la surface externe et viennent se répandre dans le filtrat » (Hauduroy).

4° VÉRIFICATION DES FILTRATS

L'examen direct du liquide filtré ne donne aucune certitude d'une bonne filtration. Hauduroy (370) conseille d'éprouver le filtrat par un séjour de vingt-quatre heures à l'étuve. Petraghani estime indispensable de l'ensemencer dans divers milieux de culture, en aérobiose et en anaérobiose, en quantité au moins égale à celle que l'on doit inoculer, si l'on veut être sûr de ne pas laisser inaperçues quelques unités microbiennes en suspension trop diluée pour qu'un prélèvement minime puisse les révéler. Surtout il ne faut pas omettre d'utiliser des milieux spéciaux au bacille de Koch, en particulier les milieux à l'œuf. Ceux de Petraghani et de Læwenstein sont, à notre avis, les meilleurs. Les bacilles qui auraient pu traverser la bougie peuvent y donner des colonies visibles en une quinzaine de jours.

Urizio (803) détermine de plus la toxicité du liquide filtré, en se basant surtout sur son « quotient albumineux ». Dans ce but, il injecte trois centicubes de filtrat chauffé,

dans les veines du lapin ou le cœur du cobaye. Si le filtrat contient trop d'albumine, ces animaux meurent en deux ou trois jours, en présentant des phénomènes toxiques. Dans ce cas, Urizio augmente encore la dilution et effectue une nouvelle filtration sur bougie.

5° L'ULTRAFILTRATION

Quelques expérimentateurs ont, de préférence aux bougies, utilisé des ultrafiltres de collodion.

Hauduroy (370) pense même que « la filtration à travers les parois des bougies de porcelaine, de terre d'infusoire, de kaolin, etc., ne doit plus être utilisée dans la recherche scientifique. Elle doit être remplacée par l'ultrafiltration à travers les membranes de collodion, un peu plus sûre, un peu plus constante et qui a toujours donné, quand on l'a essayée, de biens meilleurs résultats » (p. 8). Il est vrai que Hauduroy a surtout en vue, dans ce cas, l'étude des ultravirus, plutôt que celle des éléments filtrables des germes visibles.

C'est Sanarelli qui a introduit les ultrafiltres dans la pratique bactériologique en 1891, et c'est lui, en collaboration avec Alexandrini qui, récemment, a surtout poursuivi l'étude de l'ultrafiltration du virus tuberculeux par inclusion de sacs de collodion dans le péritoine d'animaux.

Nous ne donnerons pas les différentes techniques de fabrication, montage et stérilisation des ultrafiltres, que l'on trouvera exposées dans l'ouvrage de Hauduroy (370); nous indiquerons seulement deux techniques : celle de Sanarelli et Alexandrini et celle de Calmette.

Sanarelli et Alexandrini (695) utilisent du collodion contenant quatre pour cent de coton nitrique, dans un mélange alcool-éther dans la proportion de un à trois. Les sacs sont soutenus par de petites fioles de verre de la capacité de un centicube, coupées par le milieu. Ils restent plongés trois jours dans une solution désinfectante à trente-sept degrés,

puis, durant quelques jours, dans de l'eau stérile. Ils sont ensuite remplis avec des cultures de bacille tuberculeux et leurs supports sont alors scellés à la flamme. En outre, le bout scellé et le col du sac sont plongés dans du mastic, liquéfié par la chaleur, et qui, adhérant fortement, les protège comme un capuchon solide et imperméable. Ainsi confectionnés et remplis, ces sacs sont prêts à être déposés dans le péritoine des animaux ou dans les milieux de culture. Les canalicules d'un tel ultrafiltre ne laissent passer ni la toxine diphtérique, ni la toxine tétanique.

La technique de Calmette est la suivante : les moules sont constitués par des tubes à hémolyse ou des tubes à essai, perforés d'un très petit orifice à l'extrémité arrondie.

On plonge les tubes verticalement sur six à huit centimètres de longueur, dans un vase cylindrique contenant une solution, à cinquante pour cent, de gélatine pure, préalablement fondue au bain-marie et refroidie aux environs de trente degrés.

On retire les tubes aussitôt et on laisse écouler l'excès de gélatine. On redresse les tubes et on laisse sécher dans la position verticale, la grande ouverture en bas.

Dès que la gélatine est sèche, c'est-à-dire au bout de quatre à cinq heures, on trempe les tubes dans un bain d'alcool absolu, pour déshydrater la gélatine, de telle sorte que le collodion puisse y adhérer.

On redresse ensuite et on laisse sécher dans la position verticale.

On plonge le tube une seule fois, bien verticalement et lentement (pour éviter d'entraîner des bulles d'air), dans le collodion préparé avec :

Coton azotique	4 gr.
Ether	30 cc.
Alcool absolu	70 cc.
Glycérine	9 cc.

On retire les tubes et on laisse sécher en position verticale, ouverture en bas, pendant une heure.

On immerge complètement et horizontalement les tubes dans une casserole contenant de l'eau à 80°. La couche de gélatine entre en fusion.

On retire le tube, horizontalement d'abord, puis verticalement, la grande ouverture en haut, au-dessus d'un récipient d'eau tiède. Le démoulage se produit lentement, par simple poids de l'eau qui s'échappe par le petit orifice que l'on a pratiqué au fond du tube.

Il ne reste plus qu'à monter le sac sur un support de verre étranglé de même diamètre et pouvant être scellé à la flamme; il faut assurer l'imperméabilité et l'adhérence du sac au support par un mastiquage soigneux. Le temps essentiel de la technique de Calmette est la déshydratation de la gélatine par l'alcool absolu.

Le mécanisme de l'ultrafiltration est aussi peu connu que celui de la filtration. Les phénomènes de capillarité y jouent certainement le principal rôle.

Quant aux règles de l'ultrafiltration, Hauduroy (370) les indique ainsi : « Le liquide à filtrer devra être aussi limpide que possible ; moins il sera visqueux, mieux il filtrera. On devra toujours noter son acidité ou son alcalinité; on se rappellera que l'alcalinité facilitera en général la filtration ; que l'acidité par trop élevée abîme les membranes. On tentera toujours l'ultrafiltration sous une pression très peu élevée (quelques centimètres de mercure), et on notera la viscosité du liquide, la durée de l'opération (qui sera forcément assez longue), la température du liquide. Enfin le filtrat, ou une partie du filtrat, sera, comme toujours, éprouvé à l'étuve, et, s'il est nécessaire de faire des inoculations, on se rappellera que les éléments ultrafiltrants ont peut-être traversé la membrane en très petit nombre. Il sera donc nécessaire d'inoculer une grande quantité de liquide ».

En réalité, l'injection d'ultrafiltrats n'a jamais été utilisée, à notre connaissance, pour l'étude des éléments tuberculeux filtrables. La seule méthode employée a consisté à

inclure, dans le péritoine des animaux, des sacs de collodion contenant une culture de bacilles tuberculeux et à laisser ainsi diffuser spontanément, à travers la membrane, les éléments susceptibles de la traverser.

Nous verrons ultérieurement les résultats obtenus par Sanarelli et Alexandrini par cette méthode. Sa réalisation, cependant, est délicate, son contrôle difficile; car, si l'on peut vérifier l'étanchéité du sac, avant de le sceller, il est impossible de s'assurer que cette étanchéité persiste, une fois qu'il est abandonné dans la cavité abdominale des animaux.

CHAPITRE III

De la mise en évidence des éléments tuberculeux filtrables à partir des filtrats

I. — Examen direct des filtrats

L'examen direct des filtrats, après coloration par la méthode de Gram, a montré à Fontès (297) « l'existence de granulations et de détritits de bacilles que ne révélait pas le Ziehl-acide azotique au tiers ».

Pour cet auteur, en effet, c'est sous la forme de granulations, dont quelques-unes sont visibles, que filtre le virus tuberculeux : ces granulations représentent « dans la vie des bactéries, une phase qui assure la perpétuité de l'espèce ».

Lucksch (455) a pu également déceler, dans les filtrats sur bougie Berkefeld, et en quantité plus faible, dans ceux obtenus sur bougie Chamberland L 3, des granulations acido-résistantes, prenant le Gram, identiques à celles que l'on observe dans les crachats de certains tuberculeux. Il pense que ce sont elles qui donnent naissance, dans l'organisme du cobaye, aux formes typiques du bacille tuberculeux.

En réalité, la grande majorité des expérimentateurs n'a jamais décelé aucun élément visible dans les filtrats. Fontès et Lucksch reconnaissent d'ailleurs que leurs granulations sont à la limite de la visibilité.

II. — Les cultures à partir des filtrats

Les cultures donneraient des renseignements plus précieux, mais elles sont très difficiles à obtenir, et, là encore, presque tous les auteurs n'ont enregistré que des échecs.

Pour Kimla (cité par Sotiriou), ces insuccès s'expliqueraient, peut-être, par le fait que les éléments filtrables ne possèdent pas de ferments susceptibles de décomposer les milieux de culture.

En 1923, Vaudremer (846) partit de cultures de bacilles de Koch, ensemencées en profondeur dans du bouillon de pomme de terre, et repiquées régulièrement dans les mêmes conditions. A chaque repiquage, après avoir prélevé la semence, il filtra la culture et ensemença le filtrat sur milieu de Pétroff et sur bouillon de pomme de terre. Le filtrat obtenu en partant de la culture initiale, poussait ainsi, dans ces deux milieux, en une huitaine de jours. Les colonies apparaissaient au fond des tubes, sous l'aspect de petits points brillants, semblables à des grains de mil. Les bacilles qui les composaient n'étaient décolorés ni par la solution de chlorhydrate d'aniline, ni par l'alcool absolu, quand on les laissait au contact du liquide de Ziehl, à cinquante-six degrés, pendant dix minutes. Au contraire, les filtrats de cultures obtenues après un grand nombre de repiquages, une quinzaine par exemple, donnèrent bien toujours des cultures en bouillon de pomme de terre, mais les ensemencements sur Pétroff et sur tous les milieux classiques demeurèrent négatifs.

Hauduroy et Vaudremer (364) obtinrent des résultats analogues, même avec des cultures en milieux glycinés. Les filtrats d'eau peptonée glycinée et les filtrats d'émulsions de bacilles cultivés sur tranche de pomme de terre glycinée, donnèrent entre leurs mains naissance à des

éléments, qui, après coloration par le Ziehl à froid, se montrèrent sous l'aspect d'un lacis délicat de filaments anastomosés, portant des grains fortement colorés, dont le volume apparent varia entre « la limite de la visibilité et les dimensions d'un grain de millet ». De place en place, quelques formes bacillaires granuleuses purent être aperçues. Ces éléments se coloraient mal au bleu de méthylène, mais prenaient fortement le violet de gentiane. Les granulations étaient Gram-résistantes.

Personnellement nous avons toujours ensemencé nos filtrats sur les divers milieux glycélinés mais nous n'avons jamais pu constater la présence de telles cultures, même après un séjour de trois mois à l'étuve.

Bezançon et Hauduroy (87) ont repris les expériences de Vaudremer et ont pu observer, dans les filtrats laissés à l'étuve à trente-sept degrés, l'apparition de formes mycéliennes, analogues à celles qu'ont observées Bezançon et Philibert (88) sur les coupes de voiles de bacilles de Koch. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de reparler de la structure de ces voiles.

Cependant, pour Fossler (287) et Nakajo-Goroku (516) ces images mycéliennes ou granulaires ne seraient que des précipités de peptone et on ne les retrouverait plus, en utilisant, pour la fabrication des milieux de cultures, la peptone Roche purifiée.

Fontès (324, p. 35) vit apparaître un petit bâtonnet diphthéroïde, prenant le Gram, non acido-résistant, en additionnant d'un tiers de sang frais et défibriné de cobaye, les tubes où des filtrats étaient conservés depuis trois mois. Repiqués dans un milieu à base de pomme de terre et de jaune d'œuf, ces bacilles donnèrent naissance, au bout de vingt jours, à des éléments acido-résistants. Mais ces cultures s'éteignirent au quatrième repiquage.

Durand (253) obtint, en vingt jours, une culture de bacilles acido-résistants, en ensemençant, sur milieu de Dorset, le filtrat d'une émulsion de pus de chancre d'inocula-

tion. Ce fait est unique, et l'ensemencement de filtrats sur tous les milieux à l'œuf, n'a fourni que des insuccès à tous les autres expérimentateurs.

Valtis et Saenz (827) ensemencèrent les filtrats, en surface, sur un milieu composé d'œuf, de sérum frais de lapin et d'extrait de globules rouges de bœuf. Ils obtinrent ainsi, à partir du neuvième jour, un léger trouble en surface : l'examen des frottis leur montra de nombreux bacilles longs, granuleux, acido-résistants. Nous avons nous-même, à plusieurs reprises, essayé d'utiliser cette méthode : moins heureux, nous n'avons eu que des échecs. Dans un de nos tubes, nous avons bien vu apparaître, au bout d'une semaine, un très léger anneau opalescent en surface, mais l'examen de plusieurs frottis, colorés par la méthode de Gram ou de Ziehl-Neelsen, ne nous a permis de déceler aucun élément visible ; les repiquages sur le même milieu ou sur d'autres milieux propres au bacille tuberculeux, sont restés sans résultat.

Panek et Zakharoff (590) réalisèrent des cultures, à partir de filtrats d'organes de cobayes tuberculeux traités par des injections de tuberculotensine. Cette substance est obtenue par la précipitation partielle d'extraits aqueux de bacilles de Koch desséchés et dégraissés, extraits ayant une concentration variable en ions hydrogène. Elle aurait la propriété de provoquer le polymorphisme du virus tuberculeux dans l'organisme des cobayes. Les cultures de filtrats, de Panek et Zakharoff, apparurent sur divers milieux usuels, et en particulier en bouillon Martin additionné de sérum de bœuf, et en milieu de Besredka. Elles étaient formées de diplocoques, parfois disposés en courtes chaînettes et dont certains prenaient le Gram alors que les autres étaient Gram négatifs, et de bacilles acido-résistants fins, légèrement incurvés, granuleux, disposés en amas, au sein desquels se voyaient également des bacilles non colorables par le Ziehl et prenant faiblement le bleu de méthylène.

Mlle Fejgin (272), sur douze filtrats de cultures de bacilles de Koch et cinq filtrats de produits tuberculeux, réussit à obtenir, sur milieu à la pomme de terre de Vaudremer, additionné de glycérine, trois souches repiquables en série. Dans de telles cultures apparurent d'abord des granules isolés ou en amas, de grosseur variable, prenant le Gram, puis des grains en chapelet et de formes bacillaires renfermant parfois des éléments acido-résistants.

Kirchner (421) constata, au bout de quatorze jours, dans un tube contenant un produit tuberculeux, filtré à deux reprises sur bougies, un dépôt médiocre dans lequel, à côté de formes non acido-résistantes, il put apercevoir quelques rares bâtonnets acido-résistants. Deux cobayes, inoculés avec ce filtrat, sont morts en treize et dix-huit jours, en présentant les symptômes d'une maladie toxique, sans autre trace que quelques bâtonnets acido-résistants, visibles sur les frottis de ganglions.

Enfin, Sanarelli et A. Alessandrini (695), après avoir introduit des sacs de collodion renfermant des bacilles tuberculeux dans plusieurs tubes contenant du liquide de Sauton, virent apparaître, au bout de vingt-cinq jours, une très légère et presque imperceptible opalescence. « L'examen microscopique du liquide révéla la présence de très petites et rares granulations irrégulières, faiblement acido-résistantes, isolées ou groupées en trois à six éléments. Les observations successives ne révélèrent aucun développement ultérieur, ni multiplication de ces granulations élémentaires. » Lesensemencements dans d'autres milieux, disent les auteurs, ont été jusqu'à présent infructueux.

Le nombre des résultats positifs relatés ci-dessus, et obtenus dans la culture des éléments filtrables du virus tuberculeux directement à partir des filtrats, pourrait laisser croire que cette culture est chose facile. En réalité, toutes ces publications sont restées le plus souvent sans écho, et

de la multitude des résultats négatifs observés par tous les autres expérimentateurs, il ressort que les milieux actuellement utilisés pour la culture du bacille tuberculeux, tels que la pomme de terre glycérinée, les milieux de Sauton, de Pétroff, de Besredka, de Petragani, et même le milieu de Lœwenstein, pourtant si adapté au développement du bacille de Koch, restent impropres à la culture directe des filtrats tuberculeux. Personnellement nous n'avons jamais obtenu de résultat à ce point de vue. Il est probable cependant qu'on arrivera un jour à trouver un milieu nutritif qui rende cette culture facile et régulière. Mais dans l'état actuel de nos connaissances, c'est surtout après passage dans l'organisme du cobaye, que la culture des éléments filtrables du virus tuberculeux peut être obtenue d'une manière relativement aisée.

III. — Inoculation des filtrats aux animaux

Ainsi l'examen direct, après coloration, du filtrat de produits tuberculeux ne donne pas de renseignements pratiques ; la culture directe des éléments filtrables est difficile, et les échecs constituent la règle, les succès l'exception.

Pour déceler les éléments filtrables, il reste donc la méthode expérimentale, qui consiste à inoculer le filtrat aux animaux de laboratoire, à observer les troubles et lésions ainsi provoqués et à rechercher les formes bacillaires dans leurs organes.

Nous nous étendrons longuement, dans la deuxième partie de cet exposé, sur les manifestations de l'infection expérimentale produite par les éléments filtrables du bacille tuberculeux. Disons seulement ici que, le plus souvent, il ne se produit qu'une simple hypertrophie des ganglions, mais qu'il arrive cependant parfois d'obtenir des

lésions rappelant plus ou moins celles de la tuberculose classique.

Aussi bien, un certain nombre de causes d'erreur sont-elles à éviter dans l'interprétation des résultats obtenus. Nous signalerons tout d'abord ces faits qu'il ne faut jamais perdre de vue, puis nous indiquerons les règles qui doivent présider à l'étude expérimentale du pouvoir pathogène des éléments filtrables tuberculeux, règles dont beaucoup résultent précisément de la possibilité de ces erreurs.

A. — ERREURS A ÉVITER DANS L'INTERPRÉTATION DES LÉSIONS
PRODUITES PAR L'INOCULATION DES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU
VIRUS TUBERCULEUX.

Il va de soi que l'on ne saurait attribuer aux éléments filtrables du bacille de Koch les lésions expérimentales obtenues après inoculation de filtrats, que si l'on est absolument sûr d'avoir éliminé de ces filtrats tout bacille de Koch. Nous ne reviendrons pas sur les précautions à prendre à cet égard, précautions que nous avons longuement exposées dans les chapitres précédents. Il faut savoir également que la tuberculine est susceptible de produire de l'hypertrophie des ganglions dans lesquels on peut même déceler des corps bacillaires acido-résistants, si l'on n'a pas pris soin de filtrer la tuberculine, avant son emploi ((Hababou Sala, 359 ; Szule, 786).

D'autre part, les animaux de laboratoire, et le cobaye en particulier, peuvent présenter spontanément des infections pouvant prêter à confusion. Telles sont les adénites cervicales bénignes, dues au bacille de Vinzent, la tuberculose spontanée, et les pseudo-tuberculoses. De même, au cours des réinoculations successives, il faut se méfier d'une paratuberculose intercurrente. Enfin, si on n'a pas pris soin de filtrer au préalable les produits pathologiques dans lesquels on cherche à déceler les éléments filtrables (méthode d'ailleurs peu recommandable, comme nous le ver-

rons), on s'expose à inoculer des bacilles d'une virulence spéciale, susceptibles, comme ceux décrits par Oumanski (575), de déterminer des infections qui ne sont pas sans analogie avec celles que donnent les filtrats de produits tuberculeux. Cette dernière méthode n'ayant guère été employée que par les cliniciens, nous nous réservons d'en faire la critique dans la troisième partie de ce mémoire, à propos du rôle joué par les éléments filtrables en pathologie. Pour le moment, nous ne nous occuperons que des causes d'erreur susceptibles d'intervenir dans l'inoculation expérimentale des filtrats, ou au cours des passages réalisés à partir d'eux.

a) *Adénite cervicale bénigne du cobaye*. — Cette affection se résume, le plus souvent, en une volumineuse adénopathie sous-glossienne ou cervicale. Elle est produite par un germe, isolé par Vincent (864 bis), qui en donne la description suivante : « C'est un petit bâtonnet très fin, parfois légèrement incurvé, fréquemment disposé en chaînettes, immobile et ne formant pas de spores. » Il ne prend pas le Gram.

Dans les produits pathologiques, ces bacilles sont rares, difficiles à distinguer des débris cellulaires ; leur colorant électif semble être, dans ce cas, la thionine phéniquée. Ils se présentent isolés ou en chaînettes, ou enfin sous forme filamenteuse.

In vitro, dans les milieux liquides additionnés de sérum, les éléments sont isolés, disposés en diplobacilles, ou en chaînettes ou en gros amas. Dans les cultures âgées, apparaissent les formes filamenteuses. En gélose Veillon, on trouve presque uniquement des filaments plus ou moins longs, incurvés et ondulés. Ce bacille est appelé par Vincent : *Streptobacillus caviæ*.

Il est anaérobie strict et ne croît que dans les milieux additionnés de sérum. En gélose Veillon, les colonies sont lenticulaires ou cunéiformes et peuvent atteindre deux millimètres de diamètre. En bouillon, la culture présente

un aspect caractéristique : après vingt-quatre heures, on voit de petits grumeaux blanchâtres, accolés à la paroi du tube ou sédimentés au fond. Le liquide reste absolument limpide.

Ce germe ne donne pas d'indol, ne liquéfie pas la gélatine additionnée de sérum, n'attaque ni l'albumine d'œuf, ni le sérum coagulé. Il ne modifie pas le rouge neutre, ne noircit pas la gélose au sous-acétate de plomb. Il ne sécrète ni toxine, ni hémolysine.

On peut le conserver vivant, plusieurs mois, dans de la gélatine-sérum.

Il est peu résistant aux agents physiques.

L'adénite cervicale du cobaye existe, à l'état enzootique, dans certains élevages. Les poussées épizootiques surviennent principalement en été et au début de l'automne. La maladie est caractérisée par une grosse adénopathie pouvant atteindre le volume d'une noix, siégeant dans la région cervicale, soit antérieure, soit latérale. Un seul ganglion est atteint ou plusieurs, tantôt du groupe sous-glossien, tantôt du groupe cervical, ou des deux groupes à la fois. La collection est enkystée dans une membrane conjonctive très tendue ; elle peut rester stationnaire plusieurs semaines, mais la peau finit toujours par être ulcérée en un point, par lequel s'échappe un pus homogène, de consistance variable, teinté en jaune vert. Quand la suppuration est terminée, la cicatrisation survient très vite. L'état général des animaux n'est pas touché. Il n'existe aucune lésion des viscères.

L'agent de cette infection est essentiellement un microbe pyogène. En quelque point qu'on l'inocule au cobaye, il détermine toujours un abcès dur, limité, qui s'ouvre après un temps variable et l'animal guérit. Cependant, l'injection intrapéritonéale est suivie d'une péritonite adhésive chronique, qui tue le cobaye en trois semaines environ. L'autopsie révèle, sur le trajet de l'inoculation, un abcès sous-cutané et un abcès de la paroi. Le péritoine contient éga-

lement des collections purulentes de volume variable. Les organes sont intacts ; cependant le foie peut présenter quelques abcès.

Chez le lapin, l'infection expérimentale peut évoluer sous forme aiguë, amenant la mort au bout de trois ou quatre semaines ; ou sous forme chronique, mortelle en six mois. Les poumons sont bourrés de nodules de toutes tailles, pouvant atteindre un demi-centimètre de diamètre. On peut en outre rencontrer des abcès dans les autres viscères.

Les cobayes guéris de la maladie spontanée ou ceux dont la lésion expérimentale est cicatrisée, restent sensibles à une nouvelle inoculation. Au niveau de l'injection, un abcès se développe, mais il évolue très vite vers la guérison, après avoir ulcéré ou non la peau.

Cette maladie spontanée des cobayes est donc indispensable à connaître et à dépister, lorsqu'on étudie le pouvoir pathogène des éléments tuberculeux filtrables et, en particulier, lorsqu'on effectue les inoculations de filtrat dans les ganglions cervicaux, selon la méthode proposée par Ninni, et que nous exposerons plus loin. L'ensemencement de la pulpe ganglionnaire en anaérobiose dans divers milieux additionnés de sérum permettra d'éviter facilement cette cause d'erreur.

Cette affection contagieuse se rencontre surtout dans les grands élevages. Elle paraît très rare chez les éleveurs particuliers, d'après Vincent. Personnellement, au laboratoire de Médecine expérimentale de la Faculté de Bordeaux, dont la fourniture en cobayes provient toujours des mêmes éleveurs, nous avons eu rarement l'occasion de l'observer.

b) *La tuberculose spontanée du cobaye et du lapin.* — L'apparition de lésions d'allure tuberculeuse, après inoculation d'éléments filtrables du bacille de Koch, a provoqué le scepticisme de certains auteurs qui ont objecté la possibilité d'une tuberculose spontanée.

Quelques cas de tuberculose spontanée du cobaye ont en effet été publiés : R. Koch en 1884 ; Griffith Stanley (352), Lindau et Jensen (443), Lurie (458), Perla (604 *bis*), Saenz (689), Feyerabend, B. Lange, Kolle (cités par Saenz).

D'après Lurie (458), 15 % des cobayes sains, cohabitant avec des cobayes tuberculeux, contracteraient la maladie.

La proportion augmenterait encore si la nourriture était souillée de bacilles de Koch, ou si les animaux vivaient très nombreux dans une même cage.

En réalité, la tuberculose spontanée du cobaye est extrêmement rare, et l'opinion de Lurie est en opposition formelle avec celle de tous les expérimentateurs. Ferran (278) dit n'avoir jamais observé un cas de contagion certaine, depuis trente ans qu'il fréquente un laboratoire et invite ceux qui doutent du fait à faire sur ce sujet une épreuve expérimentale.

Rabinovitch-Kempner (647) conclut, de l'étude de la littérature de la question et de ses observations personnelles, que la résistance opposée par les lapins et les cobayes aux infections spontanées est très grande et que le cadre de la tuberculose spontanée diffère nettement de la tuberculose provoquée. L'auteur ajoute que si l'élevage est bien organisé et les animaux bien nourris, il est facile d'exclure cette cause d'erreur.

Cependant, Coulaud (203) fait une réserve pour le lapin. Il aurait observé, depuis une quinzaine d'années, vingt-cinq cas de tuberculose spontanée du lapin dont quatorze sous forme évolutive, avec caséification plus ou moins massive des poumons, et onze sous une forme torpide, caractérisée par l'existence de quelques tubercules pulmonaires, ou même d'un seul, siégeant dans le lobe inférieur, et sur la face postérieure des poumons.

Harkins et Salechy (362), Saenz (689) ont aussi publié quelques rares cas analogues.

Ces faits n'en demeurent pas moins exceptionnels. Si l'on part d'élevages connus ; si, de plus, on prend la pré-

caution de ne pas mélanger dans une même pièce, et surtout dans une même cage, les animaux tuberculeux avec ceux qui servent à l'étude expérimentale des éléments filtrables du bacille de Koch, on peut, sans aucun doute, éliminer les causes d'erreur provenant de la contagion tuberculeuse spontanée.

c) *Les pseudo-tubercules*. — Il existe de nombreuses pseudo-tubercules dues à divers agents : Bactéries, champignons, parasites animaux, matières inertes, etc...

Chez le cobaye, qui est l'animal le plus employé pour l'étude des éléments filtrables du bacille de Koch, les pseudo-tubercules les plus fréquentes, les seules avec lesquelles il faut compter dans la pratique, sont les pseudo-tubercules bactériennes, en particulier celle qui est due au bacille de Malassez et Vignal.

Ce germe se présente, dans les lésions, sous forme de cocobacilles isolés, ou sous un aspect zoogléique : amas de bacilles formant de longues chaînettes enchevêtrées. Il est doué d'ailleurs d'un assez grand polymorphisme.

Il ne prend pas le Gram.

Il pousse facilement sur tous les milieux. Il est aérobie strict. Il ne fait fermenter ni le glucose, ni le lactose ; il ne coagule pas le lait, ne donne pas d'indol.

Son pouvoir pathogène spontané est très grand. La maladie peut se manifester sous forme sporadique, mais, le plus souvent, on observe de grandes épizooties qui détruisent en quelques jours tout un élevage.

Nous avons eu, nous-même, l'occasion d'observer au laboratoire de la Faculté de Bordeaux une épizootie très meurtrière. Depuis, nous avons pris la précaution de vacciner nos animaux, dès leur entrée au laboratoire, à l'aide d'un vaccin formolé, dont nous faisons trois injections de 0 cc. 5, 1 cc. et 1 cc. à trois jours d'intervalle.

Ramon G. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, XIX, 449, 1905) distingue dans la maladie naturelle deux formes principales :

1° Un type septicémique, qui tue le cobaye en vingt-quatre à quarante-huit heures ;

2° Un type classique, caractérisé par l'amaigrissement progressif : la mort survient par cachexie en une ou plusieurs semaines.

Ramon décrit aussi un type ganglionnaire, mais il est aisé de déduire de sa description que cette forme est due au bacille isolé ultérieurement par Vinzent.

Lors de l'autopsie des animaux, on peut observer :

1° Une forme latente dans laquelle aucun pseudo-tubercule n'apparaît. On constate seulement une légère congestion du poumon et une hypertrophie plus ou moins marquée du foie et de la rate. Seuls, l'examen des frottis de sang et d'organes et les cultures permettent de faire le diagnostic.

2° Une forme pleuro-pulmonaire : les poumons sont bourrés de pseudo-tubercules et il existe parfois des lésions de pneumonie caséuse. On trouve de plus du liquide avec fausses membranes dans les plèvres.

3° Une forme digestive, l'une des plus fréquentes. Les pseudo-tubercules siègent sous la muqueuse intestinale ; de plus on observe toujours des altérations très importantes des ganglions mésentériques : ils sont du volume d'une noisette ou d'une noix et totalement caséux.

4° Une forme hépatico-biliaire : le foie est bourré de pseudo-tubercules et la vésicule biliaire contient un liquide purulent.

Ces diverses formes sont d'ailleurs souvent réunies sur le même cadavre.

Ordinairement, le coccobacille, agent de l'infection, est facilement décelable sur les frottis des organes lésés. En tous cas, l'ensemencement du sang du cœur et de la pulpe des organes, sur les divers milieux usuels, permettra d'éliminer, sans aucune doute, les causes d'erreur provenant de cette infection.

A côté du Bacille de Malassez et Vignal, il existe d'autres

pseudo-tuberculososes microbiennes. Nous dirons seulement quelques mots d'un bacille qui, d'ailleurs, est loin d'avoir l'importance du précédent : le Bacille de Preisz-Nocard.

Le bacille de Preisz-Nocard est un élément polymorphe, tantôt isolé, tantôt en amas ; nettement bacillaire le plus souvent, parfois coccobacillaire, ou même franchement arrondi. Il est Gram positif.

Il est l'agent, entre autres maladies animales, de l'acné contagieuse et de la lymphangite ulcéreuse du cheval et de la pseudo-tuberculose du mouton, mais ne paraît pas spontanément pathogène pour le cobaye. L'inoculation expérimentale produit seule des lésions chez cet animal. Signalons cependant que l'ingestion de bacilles de Preisz-Nocard tue le cobaye en quatre à huit semaines. A l'autopsie, on trouve des lésions caséuses sur le foie, la rate et dans les ganglions (Panisset : *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XXIV, 519, 1910).

Ajoutons enfin que le bacille de la nécrose de Schmorl peut être l'agent de certains foyers nécrotiques du foie (Dopter et Sacquépée).

d) *Les bacilles paratuberculeux.* — L'adénite cervicale bénigne et les pseudo-tuberculososes sont donc les deux principales affections qui peuvent prêter à confusion dans l'interprétation des résultats obtenus par l'inoculation de filtrats tuberculeux, comme dans l'étude expérimentale du bacille de Koch. En dehors de ces deux maladies spontanées, on pourrait songer à la possibilité d'une paratuberculose intercurrente survenant au cours des réinoculations. Nous résumerons les principaux caractères des bacilles paratuberculeux, en nous inspirant de l'exposé de A. Boquet, dans le « *Traité de Microbiologie* » publié récemment sous la direction de L. Nattan-Larrier (Doin et C^{ie}, éditeurs, 1931).

Sous le nom de bacilles paratuberculeux, « on groupe un certain nombre de bactéries dont les caractères mor-

phologiques sont semblables à ceux du bacille tuberculeux, et dont la coloration par la fuchsine phéniquée résiste plus ou moins à l'action successive des acides et de l'alcool absolu ».

Les principaux bacilles paratuberculeux sont le bacille pisciaire, les bacilles du beurre (de Petri-Rabinowistch, de Grassberger, de Korn, de Tobler, de Binot), les bacilles des végétaux (de la fléolé, du fumier), les bacilles des sécrétions normales et pathologiques, etc...

Du point de vue de leur acido-résistance, Bezançon et Philibert les répartissent en deux groupes : d'une part, les bacilles accidentellement acido-résistants qui, après avoir été colorés à chaud, pendant dix minutes par la fuchsine phéniquée, se décolorent par l'action de l'acide azotique dilué au tiers et sous l'action de l'alcool, maintenue pendant trois minutes ; d'autre part, les bacilles héréditairement acido-résistants ou tuberculoïdes, qui ne se décolorent pas dans les mêmes conditions. Au premier groupe appartiennent des bacilles isolés des sécrétions grasses de l'homme (smegma, cérumen) ou de certains pus ; le second comprend les bacilles du beurre, du lait, du fumier, etc... Cette acido-résistance des bacilles paratuberculeux s'affaiblirait dans les milieux acides, mais elle reparaitrait dans les milieux alcalins.

A l'encontre des bacilles tuberculeux, la plupart des paratuberculeux se développent facilement sur les milieux ordinaires non glycerinés. Cependant leur culture s'y montre beaucoup moins abondante que dans les milieux additionnés de 4 à 6 % de glycérine. Ils sont aérobies et tous peuvent se multiplier à des températures variant entre dix degrés et cinquante-cinq degrés ; ce qui les distingue du bacille tuberculeux qui ne se développe bien qu'entre trente et quarante degrés.

Beaucoup sécrètent des pigments de différentes couleurs.

Aucun des bacilles paratuberculeux ne manifeste une virulence appréciable pour l'homme et les animaux. Ino-

culés à faible dose, ils ne se multiplient pas dans l'organisme, qui les élimine ou les détruit rapidement. A forte dose (dix milligrammes), ils se montrent cependant susceptibles d'engendrer des lésions locales, inflammatoires ou suppuratives, dont l'importance varie avec le mode d'inoculation, l'espèce animale et l'espèce microbienne. C'est ainsi que l'inoculation intra-péritonéale de bacilles de la fléole peut tuer le cobaye en quelques jours ou en quelques semaines. Dans les formes aiguës, on trouve à l'autopsie de l'animal, un épaississement de l'épiploon et des fausses membranes péritonéales, qui enserrant le foie et la rate. Dans les formes lentes, il existe des adhérences et de petites nodules blanchâtres disséminés sur le péritoine et sur le foie ; parfois même des granulations sous-pleurales.

Si l'on a injecté, préalablement ou simultanément, dans le péritoine, des matières grasses, du beurre fondu par exemple, ces bacilles peuvent tuer l'animal par une véritable septicémie que décèle la culture du sang du cœur.

En règle générale, dans les conditions ordinaires, les bacilles paratuberculeux ne sont pas réinoculables en série. On ne peut obtenir ce résultat qu'en inoculant en même temps une petite quantité de beurre (Bezançon et Philibert).

Les animaux inoculés avec des bacilles paratuberculeux ne semblent pas réagir à la tuberculine de Koch.

Nous verrons ultérieurement que certains des caractères du pouvoir pathogène des éléments tuberculeux filtrables, au moins à certaines phases de leur évolution, peuvent se rapprocher de ceux du pouvoir pathogène des bacilles paratuberculeux. Mais il sera toujours aisé, par la culture, d'identifier ces derniers, qui ne sont pas, au reste, susceptibles de donner des infections spontanées chez le cobaye. Avec une technique rigoureuse, il sera donc facile, lors des inoculations et réinoculations, d'éliminer l'éventualité d'une infection intercurrente due à ces germes.

B. — TECHNIQUES DES INOCULATIONS

L'injection de filtrat tuberculeux aux animaux se réalise suivant les méthodes habituelles. A peu près toutes les voies d'inoculation ont été utilisées. Nous exposerons, en étudiant le pouvoir pathogène des éléments filtrables, les techniques qui pourraient présenter quelques particularités, telle, par exemple, que l'inoculation intraganglionnaire. Nous attirerons simplement ici l'attention sur quelques points.

Il est nécessaire, tout d'abord, d'inoculer des doses suffisantes. On se rappellera que le produit pathologique a été dilué et que la bougie a pu retenir une partie des éléments filtrables. « Il ne faudra donc pas hésiter à inoculer à l'animal de grandes quantités de filtrats » (Hauduroy). Or, nombreuses sont les expériences dans lesquelles les auteurs ont injecté un demi ou un centimètre cube de filtrat sous la peau, et puis ont attendu patiemment que l'animal succombe à l'infection.

Souvent, les manifestations cliniques produites par l'inoculation de filtrats sont nulles. Dans un certain nombre de cas cependant, elles existent, mais demandent parfois encore à être recherchées. Il est de toute nécessité d'exercer une surveillance attentive des animaux en expérience. La courbe de poids, par exemple, peut indiquer, par son fléchissement, l'existence d'une infection passagère. Il peut aussi apparaître, sous la peau des cobayes, une hypertrophie ganglionnaire facilement décelable à la palpation, à condition de la rechercher, hypertrophie susceptible, d'ailleurs, de disparaître par la suite (Fontes, Nasta), comme nous le verrons ultérieurement.

L'intradermo-réaction à la tuberculine peut aussi être très utile. Nous reviendrons sur les modalités de cette épreuve et sur les renseignements que l'on peut en attendre. Signalons toutefois, dès maintenant, que cette re-

cherche doit être effectuée à des intervalles rapprochés et avec persévérance, l'allergie se manifestant, souvent, d'une façon passagère et après une période anté-allergique parfois fort longue.

Lors de l'autopsie des animaux, il est nécessaire de prendre encore toute une série de précautions, dont beaucoup résultent précisément de la nécessité d'éliminer les causes d'erreur que nous avons signalées.

Les instruments dont on se sert doivent être préalablement stérilisés (neufs, disent quelques auteurs), de même que le plateau sur lequel l'animal est fixé.

L'ensemencement du sang du cœur et de la pulpe des organes et des ganglions lésés, dans divers milieux en aérobiose et anaérobiose, est indispensable pour éliminer les infections spontanées.

Il faut encore faire de nombreux frottis d'organes et de ganglions, même normaux, pour rechercher ensuite les bacilles acido-résistants. Les frottis sont faits en écrasant entre deux lames les ganglions ou de petits fragments d'organes. Il faut étaler le moins possible. Ce procédé a l'avantage d'éviter la dispersion des bacilles, le plus souvent en très petit nombre, et de faciliter ainsi leur recherche.

Il faut encore tenter d'obtenir des cultures de bacilles acido-résistants, à partir de ces organes et ganglions. Nous indiquerons, à la fin de ce chapitre, la technique qui nous paraît la meilleure.

On n'omettra pas, non plus, de prélever les fragments d'organes en vue de l'étude anatomo-pathologique. C'est là un point que beaucoup d'auteurs ont négligé. Il est cependant essentiel, tant pour l'étude microscopique des lésions produites par les éléments tuberculeux filtrables, que pour le contrôle des lésions observées macroscopiquement.

Enfin, il est de toute nécessité de faire toujours des réinoculations aux animaux neufs, en particulier à partir de la

rate et des ganglions. Les bacilles acido-résistants et surtout les lésions spécifiques n'apparaissent le plus souvent que tardivement au cours de passages successifs.

IV. — Recherche des germes dans les lésions expérimentales

Nous verrons que l'infection expérimentale par les éléments filtrables du virus tuberculeux peut se manifester par la présence de formes bacillaires acido-résistantes dans les ganglions et les organes des animaux inoculés avec le filtrat.

Deux moyens sont à notre disposition pour la recherche de ces bacilles : l'examen direct des frottis et la culture des organes.

A. — EXAMEN DIRECT DES FROTTIS

L'examen direct des frottis d'organes ou de ganglions, après coloration par la méthode de Ziehl-Neelsen, demande une patience parfois à toute épreuve. Les formes bacillaires acido-résistantes apparaissent, le plus souvent, en très petit nombre et parfois après plus d'une heure de recherches (jusqu'à six heures, dit Valtis). De plus, si l'on arrive à déceler souvent des formes bacillaires typiques indéniables, on en rencontre aussi beaucoup dont l'interprétation est difficile. « Il est curieux, dit M. E. Aubertin (61), de noter qu'à chaque instant les auteurs qui se sont occupés de la question des éléments filtrables tuberculeux, éprouvent le besoin, quand ils relatent les résultats de leur examen microscopique, de dire que les bacilles acido-résistants qu'ils ont observés étaient des bacilles typiques, comme s'ils sentaient la nécessité de fortifier leur conviction par une affirmation supplémentaire.

PLANCHE I

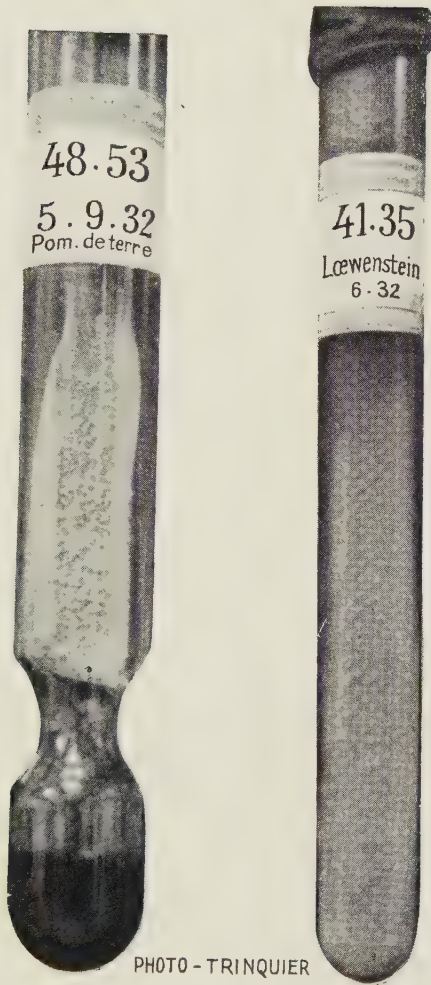


PHOTO - TRINQUIER

Souches de bacilles acido-résistants, obtenues par
ensemencement, sur milieu de Lœwenstein, de ganglions de
cobayes inoculés avec des filtrats de culture.

Et nous-même, à plusieurs reprises au cours de nos observations, nous sommes laissé aller à cette tendance.

« Elle nous semble témoigner d'un état d'esprit dont il est difficile de se départir, quand on aborde impartialement cette question. Si l'on parle de cas typiques, c'est donc que l'on observe aussi des cas douteux. De fait, il arrive que l'on rencontre sur les frottis colorés par la méthode de Ziehl-Neelsen quelques granulations, quelques formes bacillaires courtes, irrégulières dans leur morphologie, colorées en rouge sans doute, mais paraissant comme embrumées et de contours si flous que l'on se demande toujours s'il ne s'agit pas d'artefacts de préparation. Et si l'on songe que, dans la très grande majorité des cas, ce n'est qu'au bout de longues heures que l'on arrive à voir, sur un même frottis, une ou deux formes bacillaires semblant plus nettes, on comprend que les sceptiques puissent donner libre cours à leur scepticisme. »

B. — CULTURE DES ÉLÉMENTS FILTRABLES APRÈS PASSAGE CHEZ LE COBAYE

En 1927, Mlle Togounoff (797) avait obtenu un début de culture par l'ensemencement sur pomme de terre glycerinée d'un caseum ganglionnaire contenant des bacilles acido-résistants, et provenant d'un cobaye inoculé six semaines auparavant avec un filtrat d'organes tuberculeux.

Nègre, Valtis et Saenz (542) ont pu isoler, en culture, des bacilles acido-résistants, issus d'éléments filtrables, après passage du filtrat chez des cobayes traités par des extraits acétoniques du bacille de Koch.

Vascellari (840) a obtenu des cultures en ensemençant, sur milieu de Petraghani au vert malachite, du matériel pathologique provenant de cobayes tuberculisés par les éléments filtrables.

Grâce surtout aux milieux de Petraghani et de Löwenstein, il est actuellement relativement aisé d'avoir des cul-

tures à partir d'organes d'animaux. Nous avons ainsi réussi trois cultures en partant de ganglions de cobayes avec la méthode suivante, qui est à peu près, quoique un peu simplifiée, celle indiquée par Ninni (563). On prélève le ganglion ou un fragment d'organe (un quart de rate de préférence) ; on le broie finement dans un mortier, avec un peu de sable stérilisé. On ajoute ensuite cinq centicubes d'eau physiologique et cinq centicubes d'une solution d'acide sulfurique à cinq pour cent. Après quinze minutes de contact, on centrifuge un quart d'heure à grande vitesse. Ensuite on décante, on lave le culot à l'eau physiologique et on centrifuge à nouveau. On décante, on ajoute deux à trois centicubes d'eau physiologique et on ensemeence cette émulsion sur milieu de Lœwenstein.

En raclant la surface du milieu vers le dixième jour, on peut apercevoir sur des lames, des bacilles tuberculeux qui, en une vingtaine de jours, donnent (mais pas toujours) des cultures visibles et repiquables. De toutes façons, il est bon, vers le dixième jour, de mobiliser les microcultures avec l'ensemenceur, ce qui permet d'en activer le développement.

Ninni a pu ainsi obtenir des résultats à partir de ganglions de cobayes inoculés avec des filtrats de bacilles tuberculeux (563) et paratuberculeux (560) et à partir d'organes de fœtus ou de nouveau-nés de femelles infectées par le bacille de Koch, ou inoculées avec du filtrat. En ce qui concerne les bacilles paratuberculeux, Jelin (382) a réussi à cultiver directement, sur bouillon glycérimé, les filtrats de bacille de Timothée.

Ainsi un passage chez l'animal rend plus facile la culture des éléments tuberculeux filtrables.

Sanarelli et Alexandrini (699) ont employé un ingénieux procédé de culture de ces éléments *in vivo*. Ils incluent dans un sac de collodion, un deuxième sac de même nature, obtenant ainsi un récipient à deux loges. Dans la loge interne, ils placent une culture de bacille de Koch ; dans

l'externe, du milieu de Sauton. Ce petit appareil est ensuite hermétiquement fermé et déposé dans la cavité abdominale de lapins. Au bout de un ou deux mois, ces sacs sont retirés : la loge interne contient toujours les bacilles de Koch ; le contenu de la loge externe ne montre rien à l'examen direct, mais après centrifugation du liquide de Sauton, les auteurs aperçoivent, dans le culot, des corpuscules très menus, non acido-résistants, Gram négatif, cultivables sur milieu de Pétroff, où apparaissent en trois semaines des bacilles courts et minces, non acido-résistants et parfois même des bacilles de Koch typiques. Les repiquages donnent des cultures typiques sur les milieux propres au bacille tuberculeux.

Enfin quelques auteurs ont essayé de cultiver les éléments filtrables sur des cultures de tissus. Seppilli et Ravasini (740 et sq.) ont vu des formes filamenteuses, non acido-résistantes, semblables aux formes mycéliennes décrites par Vaudremer, se développer en huit ou dix jours sur des cultures de tissu lymphatique et splénique de cobayes. Ces tissus étaient laissés en contact, pendant une heure, avec des filtrats sur bougie Berkefeld de cultures de bacilles de Koch humain ou bovin.

Hon (377) a obtenu également des cultures sur tissu humain en mettant au contact de ces tissus des membranes de collodion contenant des cultures tuberculeuses.

CHAPITRE IV

Résultats négatifs et objections

C'est le plus souvent faute d'avoir pris la série de précautions que nous venons d'indiquer, que de nombreux expérimentateurs n'ont abouti qu'à des échecs : Bacigalupo et Costa (70), Balbi (71), Bijl (98 *bis*), Capuani (169), Cooper et Petrof (198), Dessy (234), Elkes (266), Flarer (289), Galli (334), Invernizzi et Schiepati (383), Keller et Werthmar (411), Larson (435), Lange et Clauberg (432), Leusden (441), Lombardo (449), Macchioni (459), Manzi (475), Marino et Riccardi (479), Mazzacuva (487), Montemartini (507), Nakajo-Goroku (516), Di Natale (531), Peloso (602), Petragnani (605 et sq.), Pinner et Voldrich (625), Rossetti (670), Ruys (677), Schiavo (724), Schmidt (727), Sega et Brustolon (734 et sq.), Selter et Blumenberg (737 et sq.), Taranelli (788), Thompson et Frobischer (792), Thomsen (794), Veratti (859)...

Parmi ces auteurs, il en est qui ont eu quelques rares résultats, mais ils les rejettent parce qu'ils ne concordent pas avec l'ensemble de leurs expériences. Il est probable aussi que quelques-uns ont dû s'adresser à du matériel où manquaient les éléments filtrables, d'autant plus facilement, d'ailleurs, que nous ne savons rien des lois qui régissent leur production dans les cultures ou les tissus.

Guardabassi (355), rappelle de plus que tous ceux qui se sont occupés de virus filtrants, savent que la filtration ne

réussit pas toujours à isoler même des ultra-virus dont l'authenticité ne saurait pourtant faire aucun doute, tels que les virus de la rage et de la vaccine par exemple.

Les causes d'échecs sont en effet nombreuses. Sanarelli (704) en a fait dernièrement un exposé d'ensemble, spécialement en ce qui concerne les éléments filtrables du bacille tuberculeux. On peut résumer ces causes de la façon suivante :

1° Trop de séjour à l'étuve du matériel à filtrer, ou adjonction au filtrat d'acides et de bases dans le but d'en modifier le PH (Petragnani, 605).

2° Filtration trop longue (Lombardo, douze heures), ou défectueuse (colmatage de la bougie).

3° Pas de réinoculations, ou trop peu : ainsi Petragnani n'a fait qu'une seule fois deux passages (605).

4° Trop petit nombre d'animaux : cinq dans les expériences de Lange et Clauberg.

5° Inoculation d'une trop petite quantité de filtrat (beaucoup d'auteurs ont inoculé de un à deux centicubes), ou dilution trop grande des émulsions à filtrer.

6° Manque d'agitation des cultures ou broyage insuffisant des organes.

7° Dilutions trop faibles de tuberculine employée pour les intradermo-réactions, ou manque de persévérance dans cette recherche.

8° Insuffisance des recherches des formes acido-résistantes sur les frottis de ganglions ou d'organes : il faut parfois employer plus d'une heure sur un frottis.

De plus, certains auteurs déclarent leurs résultats négatifs, parce qu'ils n'ont pas trouvé de lésions macroscopiques à l'autopsie des animaux. Or un ganglion peut paraître normal et contenir néanmoins des bacilles acido-résistants (Sanarelli).

On ne saurait trop rappeler, à cet égard, l'expérience primordiale de Fontes (324). « Rien n'indiquait qu'il y eût des bacilles à l'intérieur des ganglions ou des organes in-

ternes. Le manque de réaction était si manifeste que rien ne pouvait nous faire présumer qu'il s'agissait d'un animal infecté de tuberculose. Et cependant, l'examen des coupes montra que chez ce cobaye, qui avait vécu cinq mois, sans symptôme de maladie, sans aucune réaction qui pouvait faire prévoir la tuberculose, et qui, lorsqu'il fut sacrifié, ne montra d'autre lésion notable que l'infiltration lymphocytaire, il y avait des granulations et des bacilles constitués » (page 15).

Il faut noter encore que les bacilles ne sont pas toujours décelables à l'examen direct dans les ganglions ou les organes même lésés (E. Aubertin et Reynes), et à partir desquels on peut cependant obtenir des cultures (Ninni) ou des passages.

Ainsi s'expliquent bien des résultats négatifs ; mais le nombre des échecs ne signifie rien : « L'abondance des publications ne vient pas seulement de l'importance du sujet, mais du fait que cette étude paraît, au premier abord, facile. En réalité, il ne faut pas mettre ces publications sur un même plan » (Sanarelli, 704).

Il n'en reste pas moins que des objections ont été faites, et que l'existence des éléments filtrables du bacille tuberculeux a été contestée. Au chapitre des techniques, nous avons indiqué les précautions à prendre pour s'assurer de la sécurité de la filtration, précautions qui permettent d'éliminer l'hypothèse formulée par certains auteurs, d'après laquelle les résultats positifs ne seraient dus qu'à des imperfections de la bougie. Nous avons vu, d'autre part, ce qu'il fallait penser des arguments tirés de l'existence d'infections spontanées : tuberculose, adénite de Vinzent, paratuberculoses ou pseudo-tuberculoses. Ces infections sont ou bien trop exceptionnelles, comme dans le premier cas, ou bien trop faciles à éliminer, pour qu'il puisse rester aucun doute sur la réalité de lésions produites par de véritables éléments filtrants.

Beaucoup d'auteurs attribuent les lésions observées à

des fragments bacillaires ayant traversé les filtres et qui seraient trop petits pour être regardés comme des bacilles, et trop grands pour être considérés comme des virus filtrables ; objection purement gratuite, ces fragments bacillaires n'ayant jamais pu être décelés. Van Beneden et Vanderstrate (83) ont d'ailleurs démontré, par des filtrations fractionnées, ou des filtrations sur bougies différentes, que ces fragments de bacilles ne pouvaient passer dans le filtrat.

Cependant, Pacheco et Paulo de Toledo Artigas (576) ont prétendu avoir trouvé des bacilles acido-résistants dans le filtrat de souche Vallée, en employant la technique de séparation des mycobactéries de Reed et Rice : deux volumes de filtrat sont additionnés d'un volume d'éther sulfurique et agités vigoureusement pendant une heure. On centrifuge ensuite vingt minutes. Les bacilles sont recherchés, soit dans la couche d'éther qui se sépare spontanément, soit dans la zone limite des deux couches, soit à la surface de la couche d'éther, soit dans le résidu de concentration totale de cette couche d'éther évaporée à 37°, mais ceci est en contradiction formelle avec les résultats de nombreux examens directs effectués par tous les expérimentateurs.

Nous avons répété les expériences de Pacheco et Artigas sur trois filtrats et n'avons rien pu déceler. Il est vrai que ces auteurs ajoutent que les bacilles acido-résistants observés par eux, étaient très rares, mais « assez typiques », ce qui prouve qu'ils n'étaient pas d'une netteté absolue.

Cooper et Petroff (198), Thompsen et Frobisher (792), ont dit avoir trouvé des bacilles acido-résistants, dans les ganglions de trente-cinq pour cent de cobayes normaux ; mais ces auteurs avaient préalablement éprouvé leurs animaux par intradermo-réaction, à l'aide de tuberculine non filtrée. Sanctis Monaldi (708) n'a pu, au contraire, déceler aucune forme acido-résistante dans les trois cent-cinquante frottis de ganglions appartenant à quatre-vingt-douze cobayes neufs examinés par lui.

Burle de Figuerido a cru devoir mettre en garde les expérimentateurs contre les formations acido-résistantes contenues dans les leucocytes normaux. Fontes (311) lui fait remarquer que ces granulations amphophiles sont connues depuis longtemps. Burle les a étudiées d'ailleurs sur du matériel appartenant à Fontes et, en particulier, sur des frottis de ganglions dans lesquels Fontes avait déclaré n'avoir trouvé aucun bacille acido-résistant.

Pour d'autres auteurs, les formes acido-résistantes décelées dans les ganglions et les organes ne sont que des fragments de substance ciro-graisseuse amorphe, détachés des bacilles et ayant traversé les filtres. Les cultures obtenues à partir de ces ganglions, nous permettent de ne pas insister sur cette objection.

Nous ne pouvons entrer dans le domaine des hypothèses par lesquelles Veratti (859) tente d'expliquer les lésions observées : présence, dans les filtrats, d'un petit nombre de germes dont la virulence est atténuée, pour des raisons que nous ne connaissons pas ; pouvoir du filtre de retenir les germes normaux et de laisser passer ceux qui sont doués d'une virulence atténuée, soit en raison de leurs dimensions réduites, soit en raison de quelque caractère physique inconnu ; et autres hypothèses gratuites et un peu extraordinaires du même ordre.

Enfin, on a voulu attribuer la cachexie dont sont victimes les cobayes inoculés avec les filtrats, soit à des toxines élaborées par le bacille de Koch ou par les germes qui lui sont parfois associés dans le matériel à filtrer (crachats), soit aux protéines contenues dans les filtrats. Or, l'action de ces toxines n'expliquerait ni la présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions et les organes, ni les lésions spécifiques observées, ni la transmissibilité de l'infection. D'ailleurs, Urizio (803) a contrôlé, nous l'avons vu, le pouvoir endotoxique du matériel, avant et après la filtration, par injection intra-cardiaque, chez le cobaye, de trois centicubes de produits inactivés par chauff-

fage. Il élimina soigneusement les filtrats toxiques, et n'en obtint pas moins des résultats positifs.

Quant à la prétendue intoxication protéinique des cobayes, voici ce que dit Guardabassi (355) à son sujet :

« Nous connaissons une intoxication protéinique aiguë et une intoxication chronique. Dans le cas présent, on ne peut penser qu'à cette dernière, étant donné le laps de temps nécessaire à l'apparition des lésions observées. »

« Mais, selon Pentimalli, à qui nous devons les plus récentes et les plus complètes recherches sur cette question, les lésions par l'intoxication chronique s'observent après un traitement répété et prolongé de protéines ou de leurs produits de décomposition : dans le cas présent, il s'agit d'une seule inoculation. De plus, les lésions histo-pathologiques de l'intoxication protéinique consistent principalement en des phénomènes dégénératifs, accompagnés de réactions inflammatoires dans les reins et le myocarde (Longcope), avec variations d'intensité et de localisations suivant les animaux (chien, chat, lapin, cobaye). Chez le cobaye en particulier, prédominant des lésions du côté des reins et du myocarde : Wolej de Mar et Clarck ont observé de la néphrite chez deux cobayes sur sept, traités pendant une période d'une cinquantaine de jours. On observe en plus, chez cet animal, des infiltrations tendant à l'aspect de la cirrhose périportale dans le foie et des réactions du système lymphatique. »

« Ces deux derniers phénomènes seraient l'unique point de contact entre les deux séries de lésions observées, pour soutenir, malgré les différences fondamentales de technique et d'observation, l'identité des lésions par intoxication protéinique chronique avec celles observées à la suite d'une injection unique de matériel tuberculeux filtré. Mais il reste à se demander pourquoi, parmi les cobayes traités avec le même matériel ou, si l'on veut, avec la même dose de la même protéine hétérogène, seul, un nombre aussi faible présente des lésions appréciables ; et l'esprit est

logiquement porté à soupçonner que dans les filtrats, outre les protéines hétérogènes, il existe quelque chose qui se manifeste au gré d'une réceptivité individuelle variée. »

« Chez les animaux qui ont surmonté la crise anaphylactique, on peut parfois observer le processus de l'anaphylaxie chronique (Brancati), sous la forme d'un amaigrissement progressif parfois mortel, avec foyers d'infiltration périvasculaire et intestitielle dans le poumon, le foie, le myocarde. Si l'on considère que les animaux sont sacrifiés parfois dans d'excellentes conditions de santé, que chez eux a manqué, à cause de l'absence de réinoculation, une crise anaphylactique quelconque, on ne peut penser que les phénomènes anatomopathologiques observés chez le cobaye, à la suite d'une première inoculation, puissent être rapportés à l'anaphylaxie chronique. »

Nous concluerons donc, avec le même auteur, que ces objections ne sont pas « exemptes d'une excessive sévérité et d'exigences scientifiques qui, appliquées sans restrictions à tant de notions bactériologiques regardées aujourd'hui comme certaines, demanderaient une révision quasi générale de la Bactériologie elle-même ».

DEUXIÈME PARTIE

L'infection expérimentale produite par les éléments filtrables du virus tuberculeux

Avant-Propos

Les difficultés de la mise en évidence des éléments tuberculeux filtrables, soit directement par l'examen microscopique, soit indirectement par culture, à partir des filtrats qui ont servi à les isoler, oblige, dans la grande majorité des cas, à avoir recours à l'inoculation d'emblée à l'animal.

Nous avons vu, dans un chapitre précédent, à quels animaux il convient de s'adresser et à quelles règles il faut s'astreindre, pour éviter les causes d'erreur que nous avons signalées. Rappelons seulement que l'animal le plus commun et le plus employé est le cobaye.

Il ne faut pas s'attendre à voir évoluer une tuberculose classique, après inoculation à un cobaye de filtrats tuberculeux. Dans l'immense majorité des cas, les lésions sont et restent discrètes. C'est pour avoir ignoré ce fait que quelques auteurs ont déclaré leurs expériences négatives. Tant il est vrai qu'il ne suffit pas de regarder, il faut encore savoir regarder.

L'infection réalisée par l'inoculation de filtrats de produits tuberculeux ne se développe pas toujours suivant le même mode. Diverses formes anatomo-cliniques ont été décrites. C'est ainsi que Arloing et Dufourt (15-18) en distinguent trois variétés : une forme nodulaire progressive, mortelle, qui se rencontrerait dans quatre pour cent des cas ; une forme cachectisante, observée dans soixante et un pour cent des cas ; et une forme éphémère curable, décelable seulement par les réactions tuberculiques passa-

gères, et que l'on trouve dans trente-cinq pour cent des cas.

Les faits observés par Arloing et Dufourt sont indéniables. Avec M. E. Aubertin nous pensons cependant qu'ainsi condensée, la classification de ces auteurs ne donne pas une idée suffisante de la réalité.

C'est ainsi qu'à côté des formes nodulaires, il existe des formes dans lesquelles se produit seulement un peu de caséum et que nous avons appelées « formes caséuses », qui se montrent souvent spontanément curables.

Dans beaucoup de cas (ils nous ont paru les plus nombreux), l'infection ne se révèle cliniquement par aucun signe pathologique, et, à l'autopsie des animaux, on ne trouve, comme dans les formes cachectisantes, aucune lésion spécifique, en dehors d'une simple hypertrophie ganglionnaire, d'ailleurs facultative. C'est cette forme, vraisemblablement, que Arloing et Dufourt désignent sous le nom de « forme éphémère curable », en raison du caractère transitoire des réactions tuberculiniques. Mais le caractère éphémère ou, pour être exact, transitoire de ces réactions ne leur est pas propre, et nous verrons qu'il peut appartenir à bien d'autres manifestations, dans toutes les variétés d'infections produites par les éléments filtrables. C'est pourquoi nous préférons désigner la forme éphémère d'Arloing et Dufourt sous le nom de forme latente.

Les pourcentages indiqués par ces auteurs ne se retrouvent pas, non plus, dans tous les travaux parus sur le sujet. Ils varient d'ailleurs suivant qu'il s'agit d'animaux de première inoculation ou d'animaux de passage. Ainsi, dans les expériences que nous avons effectuées depuis plusieurs années avec M. E. Aubertin, si nous ne tenons compte que des cobayes qui furent inoculés directement avec des filtrats sûrement actifs, nous avons observé huit pour cent de formes caséuses, d'ailleurs curables, vingt-quatre pour cent de formes cachectisantes et soixante-huit pour cent de formes latentes. Au cours des transmissions successives, les pourcentages ont changé, mais au profit surtout des

formes nodulaires et caséuses, qui se sont montrées plus fréquentes.

Les résultats de l'inoculation peuvent varier suivant les souches utilisées, leur mode d'obtention (filtres ou ultra-filtres), leur mode d'inoculation, suivant que l'on réinocule des émulsions d'organes d'animaux inoculés antérieurement, que l'on part de lésions observées ou des cultures d'éléments filtrables, obtenues à partir de ces lésions. Et les cultures elles-mêmes sont douées d'un pouvoir pathogène très variable suivant la souche.

Pour sérier les faits, nous distinguerons successivement :

1° Les infections réalisées par l'inoculation directe des filtrats de cultures ou de produits pathologiques de tuberculose spontanée ;

2° Les infections produites au cours de transmissions successives, d'animal à animal, d'une même souche d'éléments filtrables ;

3° Les infections obtenues par inoculation de cultures d'éléments filtrables ;

4° Enfin les infections réalisées, par quelques auteurs, avec des ultrafiltres, par inclusion de sacs de collodion dans le péritoine des animaux.

CHAPITRE PREMIER

Infections réalisées par l'inoculation des filtrats de culture de bacilles de Koch ou de produits pathologiques tuberculeux

Les effets semblant varier suivant le mode d'inoculation, nous distinguerons en premier lieu les infections déterminées par voie sous-cutanée, en deuxième lieu les infections réalisées par d'autres voies, et enfin en troisième lieu les cas dans lesquels des procédés spéciaux ont été employés pour renforcer la virulence de la souche.

A. — Inoculations sous-cutanées

a) FORME LATENTE. — Dans un très grand nombre de cas, l'inoculation unique ou répétée, sous la peau, d'un filtrat récemment isolé de cultures de bacille de Koch, de crachats, de pus, de lésions, ou d'un produit pathologique de tuberculose humaine ou animale ne détermine qu'une infection latente.

Cliniquement, le cobaye ne présente le plus souvent ni température, ni amaigrissement, ni chute du poids. Parfois cependant, on note un fléchissement de l'état général avec léger amaigrissement, mais le tout régresse et l'état

de l'animal se rétablit. Dans quelques cas également, si on palpe attentivement le cobaye, on peut trouver, dans les aines, les aisselles ou au cou, suivant le lieu d'inoculation, des ganglions un peu gros qui roulent sous le doigt. Mais ces adénopathies sont susceptibles de disparaître ensuite. L'animal peut ainsi vivre très longtemps. Vient-on à le sacrifier, deux cas peuvent se produire. Le plus souvent on note une légère augmentation de volume des ganglions et en particulier des ganglions mésentériques et trachéo-bronchiques. Examiné avec patience, parfois pendant des heures, le suc de ces ganglions, écrasés entre deux lames de verre puis séché, fixé et coloré au Ziehl-Neelsen montre parfois des éléments bacillaires acido-alcool-résistants isolés ou en amas. Dans d'autres cas, l'hypertrophie ganglionnaire n'existe pas, mais l'examen microscopique peut néanmoins montrer des bacilles typiques dans les ganglions (Fontes). Dans les deux cas, on peut aussi, quoique plus rarement, déceler des bacilles dans les divers organes, et notamment dans la rate, bien que ces organes soient macroscopiquement absolument sains. Nous verrons d'ailleurs ultérieurement que la recherche des formes bacillaires est plus féconde en résultats après des passages successifs aux animaux.

Ce qu'il importe, d'ores et déjà, de remarquer, c'est que ni l'hypertrophie des ganglions, ni la présence d'éléments bacillaires acido-résistants en leur sein, ne paraissent toujours persister d'une manière prolongée. Déjà cliniquement, lorsqu'on a la bonne fortune de pouvoir déceler, à la palpation, de l'hypertrophie des ganglions sous-cutanés, on peut assister avec le temps à sa disparition progressive. Il est probable que les animaux, à l'autopsie desquels on ne trouve aucune augmentation de volume des ganglions, ont dû présenter cette augmentation à un moment donné, mais qu'elle n'a été que passagère.

La présence de bacilles, révélée par l'examen microscopique des organes, semble également pouvoir être transi-

toire. Ninni, de Sanctis Monaldi et d'autres auteurs ont insisté, peut-être d'ailleurs avec quelque exagération, sur ce fait qu'on ne trouve des formes acido-résistantes que pendant une période assez courte, après l'inoculation des filtrats. Fontes exprime la chose en disant que « les formes acido-résistantes peuvent être résorbées ». Cette labilité des éléments filtrables, cette résorption de leur forme bacillaire et même des lésions qu'elles déterminent, est un phénomène que nous rencontrerons à plusieurs reprises, au cours de cette étude expérimentale et qui a été souligné d'ailleurs par nombre d'auteurs : Van Beneden (81), Durand, Oury et Benda (286), Joshinaga et Endo (391), Saenz (686), Soli (759), Veber et Jonesco (857), Aubertin et Reynes (62-65).

A quel moment a-t-on le plus de chances de déceler les bacilles acido-résistants dans les ganglions, après inoculation sous-cutanée de filtrats ? Oumansky (575), Valtis (813), les voient apparaître à partir du trentième jour. De Sanctis Monaldi (708) donne aussi comme délai le plus favorable quatre à cinq semaines, et comme maximum trois mois. Mais ces délais varient beaucoup et nous avons personnellement décelé des formes acido-résistantes plusieurs mois, et même plus d'un an après l'inoculation.

b) FORME CACHECTISANTE. — Arloing et Dufourt (14) la décrivent ainsi : « Après une minime et éphémère réaction locale, en cas d'inoculation sous-cutanée, qui souvent même peut faire défaut, les cobayes d'expérience commencent à maigrir, environ dès la troisième semaine. Cette chute pondérale va dès lors se poursuivre régulièrement. Au bout du deuxième ou troisième mois, ils deviennent squelettiques, s'alimentent difficilement, restent indifférents dans un coin de leur cage et, bientôt, meurent cachectiques. »

« L'autopsie ne révèle cependant aucune lésion macroscopique. Les viscères, ordinairement atteints, restent in-

demnes ; le pannicule adipeux a seul complètement disparu. Une recherche attentive permet seulement de découvrir quelques groupes ganglionnaires légèrement hypertrophiés, mais sans altération macroscopique, sans qu'il existe à leur niveau la moindre transformation caséuse. »

Mais, ici encore, comme dans la forme précédente, qui ne diffère d'ailleurs de celle-ci, au point de vue anatomique, que par l'absence d'émaciation, « de longues et minutieuses recherches » permettent de mettre en évidence des bacilles acido-résistants classiques dans le suc de ces ganglions.

Il n'y a rien à reprendre à cette description confirmée d'ailleurs par Van Beneden (388), Musso (515), Nasta, Jovin et Blechmann (527), Sweany (782), Valtis (806), Zuccola (884) et d'une manière générale par tous les auteurs qui se sont occupés avec persévérance de la question.

Nous ajouterons cependant quelques remarques qui nous paraissent dignes d'intérêt (E. Aubertin et V. Reynes). La première c'est que lorsqu'on inocule, sous la peau de plusieurs cobayes, une même quantité d'un même filtrat, la forme cachectisante peut ne se produire que sur quelques-uns de ces animaux, phénomène que nous retrouvons d'ailleurs à maintes reprises ultérieurement.

En second lieu, la forme cachectisante n'est pas toujours progressive. Ici encore, on peut voir des cobayes subir un tel dépérissement que tout fait augurer d'une cachexie finale, et puis, peu à peu, le poids peut remonter et l'état général se rétablir. L'animal survit ensuite aussi longtemps que dans la forme latente. Il est probable qu'ici encore les formes filtrables se résorbent. Le même caractère de labilité se retrouve.

c) FORMES DANS LESQUELLES APPARAISSENT DES LÉSIONS RAPPELANT LES LÉSIONS CLASSIQUES DE LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE. — Elles sont exceptionnelles au premier passage. Nous distinguerons une forme nodulaire et une forme caséuse.

1° *Forme nodulaire*. — Arloing et Dufourt décrivent cependant une forme nodulaire qui tue les animaux en cinq mois et plus. Le cobaye dépérit lentement. Il ne présente pas de chancre d'inoculation, mais, à l'autopsie, on trouve « des lésions nodulaires caractéristiques et indiscutables, peu nombreuses cependant, discrètes même, sur les viscères normalement atteints, tels que le foie et la rate, plus intenses en général au niveau des ganglions lymphatiques hypertrophiés et partiellement caséux. »

La forme nodulaire a été observée, dès le premier passage, d'une manière épisodique, par quelques auteurs : Bonciu et Jonesco (165), Durand, Benda et Kourilsky (259), Fontes (324, p. 21), Isabolinski et Gitowich (385), Jemma (388), Mellon et Jost (489), Musso (515), de Potter (636), Valtis (816), Vascellari (839), Verdina (860). Personnellement nous ne l'avons jamais rencontrée après inoculation directe de filtrats.

2° *Forme caséuse*. — Mais nous avons eu la bonne fortune d'observer, dans deux cas, une forme caséuse, uniquement caractérisée par l'existence d'un petit foyer de caséum au sein d'un ganglion ou bien sous la peau, au point d'inoculation (Aubertin et Reynes). Des constatations analogues ont été faites également par Bocchini (104), Canneli et Bosco (165), Cuturi et Lanza (212), Oumansky (575).

L'histoire d'un de nos cobayes, le 41-35, vaut à ce sujet la peine d'être contée. On trouvera le protocole complet de l'expérience à laquelle il appartient, dans la deuxième partie de ce travail. Cet animal reçut, sous la peau, en même temps que trois autres cobayes, une même quantité d'un même filtrat (cinq centicubes) d'un voile âgé d'un mois de bacilles de Koch sur Sauton. Tandis que les trois derniers cobayes ne présentèrent, par la suite, aucune lésion, et que l'on ne put même trouver des bacilles acido-résistants que chez l'un d'entre eux, le cobaye 41-35 présenta, au bout de deux mois et demi, dans l'aine correspondante au point d'inoculation, deux grosses adénopa-

thies très facilement perceptibles à la palpation. Chose curieuse, une intradermo-réaction à la tuberculine (quatre dixièmes de centicube d'une solution filtrée de tuberculine brute au vingt-cinquième) fut négative à ce moment. Pour vérifier la nature de l'adénopathie, on fit, aseptiquement, une incision et on préleva l'un des deux ganglions. Il se révéla caséeux à la coupe. Un frottis, fait avec ce caséum, montra la présence de bacilles acido-résistants. Un fragment ensemencé sur milieu de Lœwenstein, donna d'ailleurs une culture typique, en vingt jours, de bacilles acido-alcool-résistants. Un autre fragment, inoculé sous la peau d'un cobaye, le fit mourir en deux mois d'une tuberculose classique, avec chancre d'inoculation et adénopathie satellite bacillifère. Cependant, les jours suivant l'extirpation d'un des ganglions hypertrophiés du cobaye 41-35, une grosse tuméfaction dure se produisit autour du ganglion restant, englobant la patte qui se trouvait rétractée sous l'abdomen. Aucune suppuration ne se produisit. Bien au contraire, peu à peu, en une quinzaine de jours, après une période d'acmé, la tumeur diminua puis disparut complètement. On ne sentait même plus de nodosité ganglionnaire sous la peau. Sacrifié au bout de huit mois, l'animal, qui était en parfait état, ne présenta, à l'autopsie, aucune lésion, même pas de l'hypertrophie ganglionnaire.

L'histoire de ce cobaye illustre, d'une manière saisissante, deux caractères importants souvent rencontrés dans l'étude de la virulence des éléments tuberculeux filtrables, caractères que nous avons déjà remarqués à propos des formes latentes et cachectisantes. C'est, d'une part, le fait que de mêmes quantités d'un même filtrat, inoculées à des animaux différents, peuvent, chez les uns, ne déterminer aucun trouble ou de simples hypertrophies ganglionnaires, et, chez les autres, des troubles graves, voire mortels. D'autre part, c'est la possibilité d'une régression et d'une résorption complète, non seulement d'une infection bénigne, mais même de lésions caséuses considérables,

réalisant ce que l'on peut appeler la forme caséuse curable (E. Aubertin et V. Reynes).

B. — Inoculations par voies diverses

L'extrême discrétion des lésions produites dans la très grande majorité des cas, par l'inoculation sous-cutanée de filtrats tuberculeux aux animaux, la très grande difficulté de la mise en évidence de formes bacillaires au sein de ces lésions, ont naturellement incité les auteurs à essayer de perfectionner les résultats.

Dans ce but, on a tout d'abord fait varier la voie d'inoculation et diverses méthodes plus ou moins ingénieuses ont été préconisées. Dans l'ensemble, les modalités de l'infection ainsi réalisée de manières diverses, par injection directe de filtrats tuberculeux, n'ont pas changé et les variétés anatomo-pathologiques observées après l'injection sous-cutanée l'ont été également, quelle que fût la voie d'inoculation employée. Par contre la rapidité d'apparition des formes bacillaires acido-résistantes et la fréquence des résultats positifs, dans la recherche microscopique de ces formes, semblent, dans certains cas, pouvoir être ainsi singulièrement accrues, si l'on en croit certains auteurs.

L'expérience ayant démontré la grande affinité des éléments filtrables du virus tuberculeux pour le système lymphatique, divers expérimentateurs ont pensé qu'il y aurait sans doute avantage à porter directement le filtrat au contact des ganglions ou des cavités lymphatiques.

C'est ainsi que Ninni (553) a préconisé la voie intra-ganglionnaire. Inoculant deux dixièmes de centicubes de filtrat d'une culture jeune de bacilles tuberculeux dans les ganglions cervicaux de cobayes, il put voir dans quarante et un pour cent des cas, en moins d'une demi-heure d'examen, des formes bacillaires acido-résistantes typiques dans

les frottis de ces ganglions prélevés huit à quinze jours après l'inoculation. Passé le vingt-deuxième jour, les résultats ont été constamment négatifs. Le pourcentage des recherches positives, obtenues par inoculation directe des filtrats, peut être porté à soixante-quinze pour cent, si l'on broie, dans l'eau physiologique, une partie des ganglions extirpés et qu'on les inocule dans les ganglions du cou de cobayes neufs. Bien plus, en concentrant les filtrats au tiers, le pourcentage des cas positifs s'est élevé à cent pour cent.

Avec M. E. Aubertin, nous avons utilisé cette méthode pour déceler les formes bacillaires filtrables dans des crachats tuberculeux et dans des cultures de bacilles de Koch. La technique est des plus aisées. Les animaux étant fixés sur le dos et les dents du maxillaire supérieur amarrées à la planchette de contention, pour mettre le cou en hyperextension, on épile la région, et, après désinfection à l'alcool-éther, on incise sur la ligne médiane. Les ganglions se trouvent aisément dans les loges carotidiennes des deux côtés. Après les avoir amarrés, au niveau de leur pédicule supérieur, à l'aide d'une pince à mors doux, on les injecte avec deux à cinq dixièmes de centicubes et plus de filtrat, à l'aide d'aiguilles fines. Le ganglion se gonfle à l'excès, et le liquide injecté tend à ressortir, lorsque l'aiguille est retirée. On peut arrêter très aisément ce reflux en brûlant l'orifice, avec la perle de verre d'une pipette Pasteur, chauffée dans la flamme d'un bec bunsen. On suture ensuite la paroi au fil de lin ou mieux avec des agraffes de Michel.

Nous avons ainsi opéré sur quatre séries d'animaux avec quatre filtrats différents, provenant de crachats bacillifères autolysés à l'étuve à trente-sept degrés. Les résultats ne furent pas aussi beaux que ceux qu'obtint Ninni avec des filtrats de culture. Sur quinze animaux inoculés directement, deux seulement révélèrent des formes bacillaires au onzième jour ; mais sur onze animaux de deuxième

passage, six donnèrent des résultats positifs du septième au quinzième jour.

Parallèlement ou postérieurement à nos recherches, la méthode de Ninni fut expérimentée par d'autres auteurs avec des résultats variables. Tandis que de Blasio (101), de Bonis (111), Cuturi et Lanza (434) en vantent l'intérêt et que de Sanctis Monaldi (710-714) dit avoir vu apparaître grâce à ce procédé des bacilles acido-résistants quinze heures (!) après l'inoculation du filtrat d'une culture de B. C. G., Callerio (132), Ferranti (285), Segà et Brustolon (736) n'ont eu, au contraire, que des échecs. Nous croyons, pour notre part, que la méthode ne mérite, en réalité, ni cet enthousiasme excessif ni cette condamnation radicale. Elle nous a paru réaliser un progrès sur l'inoculation sous-cutanée pour dépister les éléments tuberculeux filtrables, puisque l'on peut mettre parfois en évidence des formes acido-résistantes, en quelques jours. Mais les résultats sont inconstants et obligent trop souvent encore à réaliser des passages.

La voie intra-péritonéale a été utilisée par Van Deinse (226), Kevorck (413), Lesbouyries et Verge (438), Nayrac et Breton (534), Rabinovitch-Kempner (622), Vanucci (837), Vascellari (840), Verdina (861), avec des résultats variables. Valtis (810) considère, cependant, que c'est une voie de choix et arrive à déceler des bacilles acido-résistants, dans les ganglions mésentériques, dès le douzième jour après l'inoculation. Dans l'épiploon, les bacilles pourraient apparaître même au bout de deux jours, pour disparaître vers le huitième jour (Valtis, Nègre, Boquet et Mlle Certonciny, 814). Personnellement, nous avons utilisé plusieurs fois cette méthode mais sans obtenir d'aussi beaux résultats.

L'infection réalisée par voie intra-péritonéale ne diffère pas autrement de celle que donne l'injection sous la peau. Signalons, cependant, le cas, un peu anormal, de Durand et Vaudremer (252), d'un cobaye traité par sept inocula-

tions successives dans le péritoine, à des intervalles variables, d'un centimètre cube chaque fois, de filtrat de pus d'abcès froid. Deux mois et demi après la dernière inoculation, l'animal présenta une orchite suppurée, dans le pus de laquelle se trouvaient de nombreux bacilles acido-résistants. Le cobaye périt deux mois après, et présentait alors (253) une orchite double, fistulisée à gauche, de la sérosité péritonéale abondante, de gros ganglions lombaires et des tubercules sur le foie, la rate et le poumon. Le pus de l'orchite a provoqué, chez les animaux de passage, une tuberculose classique, avec chancre d'inoculation.

Valtis (711) a eu l'idée d'injecter le filtrat de cultures de bacilles tuberculeux dans le canal rachidien. Il dit avoir pu ainsi déceler des bacilles typiques dans les méninges, du troisième au quatorzième jour.

La voie digestive a été assez peu employée. Arloing et Dufourt (44), sur seize essais d'infection de coyabes nouveau-nés par ingestion de filtrats, n'ont obtenu que deux résultats positifs. Cependant, chez les jeunes oiseaux que l'on veut infecter, avec des filtrats de souche aviaire, la voie digestive serait la voie la plus sûre pour obtenir des lésions (Arloing et Dufourt, 47). Popper et Raileanu (634) ont eu également quelques succès par l'administration de trente centicubes de filtrats, par sonde gastrique, chez le cobaye.

On a encore essayé de réaliser des infections dues aux éléments tuberculeux filtrables par inoculation dans les veines et les articulations (Nakajo-Goroku, 516), dans le parenchyme rénal (Mazzacuva, 487), dans les différentes parties de l'œil chez le lapin (Loddoni, 447), dans le cœur et la circulation générale (Popper et Raileanu, 634). Toutes ces tentatives n'ont abouti qu'à des échecs. Seuls les derniers auteurs ont pu obtenir des intradermo-réactions positives à la tuberculine chez leurs animaux.

C. — Techniques spéciales destinées à renforcer le pouvoir pathogène des éléments tuberculeux filtrables

Quelques auteurs ont essayé de rendre plus évidentes les lésions dues aux éléments tuberculeux filtrables, soit en augmentant la virulence des filtrats, soit en diminuant la résistance des animaux inoculés.

Ainsi, Arloing, Mouriquand, Dufourt et Mlle Schoen (52), Cramarossa (210) ont essayé, sans succès, d'aggraver l'infection, en établissant chez le cobaye un état de carence scorbutique.

Nasta, Jovin, et Blechmann (522 et sq.) ont étudié l'action des filtrats chez les animaux soumis à des irradiations par les rayons X. Chez des lapins inoculés avec cinq centicubes de filtrats de cultures de bacilles de Koch (voile de huit jours sur Sauton), et exposés par la suite aux rayons X, pendant trois séances, à cinq jours d'intervalle, ils ont obtenu des paralysies complètes du train postérieur. Les lapins sont morts rapidement. Rien de semblable ne s'est produit chez les témoins, soumis aux rayons X, ni chez les animaux irradiés de la même manière, mais inoculés avec des filtrats chauffés. Les auteurs ne disent pas si les lapins en expérience présentaient des bacilles acido-résistants dans leurs organes. Cette maladie toxique mortelle se serait révélée cependant transmissible, sans qu'il fut nécessaire de soumettre les animaux de passage aux rayons X.

Nègre et Valtis (539-540) injectèrent sous la peau des cobayes dix centicubes de filtrats tuberculeux et soumirent ensuite les animaux à une série d'inoculations, de deux centicubes, d'extract acétonique de bacilles de Koch. A la septième ou huitième injection d'extract, ils virent l'apparition, au point d'inoculation du filtrat, de ganglions

caséeux contenant des bacilles acido-résistants. Si les injections d'extrait acétonique étaient portées au nombre de douze ou quatorze, il se développait des lésions tuberculeuses transmissibles aux animaux sains.

Valtis et Saenz (824), de Sanctis Monaldi (715) n'ont pas réussi à exalter la virulence des éléments filtrables, en inoculant du B. C. G. aux animaux en expérience. Par culture du B. C. G. sur des filtrats tuberculeux, Valtis et Van Deinse (831) ont pu encore constater que le B. C. G. n'exalte pas la virulence des éléments filtrables pas plus que ceux-ci n'exaltent celle du B. C. G.

Valtis, Nègre, Boquet, et Mlle Certonciny (814) disent avoir remarqué que la production intercurrente d'une supuration locale, non spécifique, provoquée au cours de passages, par inoculation d'éléments tuberculeux filtrables, favorise la récupération du pouvoir nosogène de ceux-ci. Van Deinse (227), partant de ce fait, eut l'idée de réaliser une réaction inflammatoire aseptique au point d'inoculation des filtrats. Il injecta pour cela, dans le péritoine, un mélange de deux centicubes d'une solution de phosphate disodique à cinq pour cent et d'un demi-centicube d'une solution de chlorure de calcium à cinq pour cent ; puis, deux ou trois jours après, dix centicubes d'un filtrat de cultures jeunes de bacilles de Koch. Dans ces conditions, l'auteur vit apparaître, du deuxième au huitième jour, des bacilles acido-résistants dans les foyers purulents, ainsi artificiellement créés dans le péritoine. Cependant Frola (331) déclare n'avoir obtenu aucun résultat par cette méthode. Pour Petragani (614) les images observées par Van Deinse ne seraient pas des éléments acido-résistants vivants. Il s'agirait d'une reconstitution morphologique d'éléments assimilables au bacille tuberculeux, due à l'action physico-chimique du phosphate de calcium sur les micelles dispersées de la protéine du bacille de Koch ; et cette action se produirait même instantanément *in vitro*. Mais ce dernier fait n'a pu être vérifié par Ninni et Tsui (564).

Nous avons nous-même inoculé selon la méthode de Van Deinse, quatre filtrats différents de cultures de bacilles de Koch et un filtrat d'organes de cobaye tuberculeux. Les cultures furent émulsionnées dans de l'eau physiologique à l'aide de perles de verre. Après un séjour de quarante-huit heures à la glacière, les émulsions furent filtrées, après adjonction de microbes tests, sur papier, puis sur bougie Chamberland L3 neuve et vérifiée. La filtration fut effectuée avec une pression négative de vingt-huit centimètres de mercure et pendant quinze minutes au maximum. Les ensemencements en aërobiose et anaërobiose demeurèrent négatifs. Le filtrat fut alors inoculé, à la dose de dix centicubes, dans le péritoine de cobayes préparés par des injections de phosphate de calcium, selon les règles indiquées par Van Deinse. Les cobayes furent sacrifiés après un temps variable. Aucun ne présentait la moindre lésion macroscopique, sauf quelques petites collections purulentes dans le péritoine. Nous avons fait de nombreux frottis à partir de ces collections, des ganglions mésentériques et de la rate. Ils furent colorés au Ziehl-Neelsen et examinés chacun pendant trente minutes.

Première expérience. — Le filtrat d'un voile sur Sauton, âgé d'un mois, est inoculé dans le péritoine de deux animaux : l'un meurt de péritonite par perforation, dix-huit heures après l'inoculation ; l'autre est sacrifié au bout de six jours. L'examen des frottis n'a montré des bacilles acido-résistants chez aucun de ces deux animaux.

Deuxième expérience. — Un filtrat d'un voile âgé de quinze jours, sur bouillon glycérimé, est inoculé à deux cobayes. L'un meurt au bout de vingt heures, l'autre est sacrifié le sixième jour après l'inoculation. L'examen des frottis fut négatif chez les deux.

Troisième expérience. — Le filtrat d'un voile de quatorze jours sur Sauton et d'un voile du même âge sur bouillon glycérimé

est inoculé à trois cobayes, qui sont sacrifiés respectivement vingt-quatre, quarante-huit et quatre-vingt-seize heures après l'inoculation. L'examen des frottis fut négatif.

Quatrième expérience. — Le filtrat de trois voiles de six jours, sur Sauton, et d'un voile de même âge, sur bouillon glycérimé, est inoculé à quatre cobayes. Ceux-ci sont sacrifiés deux jours, quatre jours, quinze jours et quarante-cinq jours après l'inoculation. Seuls les frottis de rate du cobaye sacrifié au bout d'un mois et demi présentaient des bacilles acido-résistants typiques, en petit nombre d'ailleurs.

Cinquième expérience. — Le filtrat d'organes d'un cobaye tuberculeux est inoculé à trois cobayes qui sont sacrifiés vingt-quatre, quarante-huit et soixante-douze heures après l'inoculation. L'examen des frottis ne permet de découvrir aucune forme bacillaire acido-résistante.

Ainsi nous n'avons pas pu ou su obtenir de résultats positifs avec la méthode de Van Deïnse. Nous n'en saisissons pas la raison ; car le matériel inoculé contenait certainement des éléments filtrables. Le filtrat qui a servi dans la première de ces expériences notamment est le même que celui qui a provoqué l'apparition de ganglions caséeux chez le cobaye 41-35 dont nous avons déjà parlé.

D. — Conclusions

Il résulte des faits exposés dans ce chapitre, que, quelles que soient les modalités de l'infection, l'inoculation directe de produits tuberculeux aux animaux, même les plus réceptifs, ne détermine pourtant chez eux, le plus souvent, aucune lésion, si ce n'est une légère hypertrophie ganglionnaire qui peut d'ailleurs manquer.

Dans la majorité des cas, l'animal survit sans troubles, à l'inoculation (forme latente). Assez souvent cependant, il

dépérit, et meurt cachectique (forme cachectisante). D'une façon tout à fait exceptionnelle, se développent des lésions, d'ailleurs très discrètes, qui rappellent la tuberculose classique et qui peuvent consister en l'apparition de quelques nodules (forme nodulaire) ou d'un peu de caséum (forme caséuse).

Chose curieuse, aucune de ces formes ne semble pouvoir être l'apanage d'une souche déterminée d'éléments filtrables tuberculeux. Le même filtrat, inoculé en parties égales à plusieurs cobayes, peut fort bien déterminer chez les uns, par exemple, une forme cachectisante et, chez les autres, une forme latente seulement. Nous aurons l'occasion de revoir ce phénomène ultérieurement.

Enfin, quelle que soit la forme de l'infection produite par les éléments filtrables du virus tuberculeux, elle est souvent susceptible de s'éteindre spontanément et les lésions peuvent disparaître sans laisser de traces. C'est ainsi que l'on peut voir l'adénopathie régresser, l'amaigrissement s'arrêter et l'animal reprendre du poids, les lésions nodulaires et caséuses se résorber. C'est ce que l'on exprime en disant que le virus filtrable est labile. L'infection est ici curable.

Dans l'ensemble, il résulte de ces faits que le pouvoir pathogène des éléments filtrables du virus tuberculeux est initialement très différent de celui des bacilles tuberculeux dont ils sont issus et reste généralement minime. Il s'agit maintenant de savoir si, grâce à des passages successifs chez l'animal, on ne peut amener ces éléments filtrables à exalter leur virulence et à récupérer le pouvoir tuberculeux du bacille de Koch.

CHAPITRE II

De la transmissibilité en série d'animal à animal des infections dues aux éléments filtrables du virus tuberculeux

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que l'inoculation de filtrats de culture ou de produits pathologiques tuberculeux ne détermine, le plus souvent, chez l'animal, que des lésions minimales, dans lesquelles il n'est pas toujours aisé de mettre en évidence des formes bacillaires acido-résistantes. On s'est naturellement efforcé d'exalter la virulence de ces éléments filtrables et de rendre plus actives leur multiplication et leur régénération à l'état bacillaire, en réalisant des passages d'animal à animal.

La technique adoptée fut en général la suivante : dans la majorité des cas les auteurs attendirent la mort des cobayes présentant la forme cachectisante. Quant aux autres, ils furent sacrifiés un temps variable, ordinairement assez long, après l'inoculation. Les ganglions et parfois les organes, même d'apparence sains, furent broyés, dilués dans du sérum physiologique et inoculés sous la peau d'autres cobayes.

Les résultats obtenus semblent varier suivant les auteurs.

Le plus souvent, la virulence faible des éléments filtrables, sur laquelle insistait Calmette au Congrès de Rome

en 1928, ne se modifierait pas au cours des passages. Dans quelques cas, cependant, divers expérimentateurs ont vu apparaître des formes nodulaires et caséuses et même des tuberculoses généralisées classiques, après un nombre de passages plus ou moins grand : deux, dans un cas de Fontès, et dans un cas de Cramarossa (209), trois dans un cas de Durand, Benda et Kourilsky (259), et dans un autre de Panek (589), trois et même quatre dans deux cas de Van Deinse (225-226). On admet généralement d'ailleurs que les formes rappelant la tuberculose classique et qui sont exceptionnelles après inoculation directe du filtrat deviennent moins rares au cours des réinoculations. Signalons quelques cas où on a même pu observer des chancres d'inoculation typiques avec adénopathies satellites : Durand (253), Fontès (324, p. 23-24), Aubertin et Reynes (62-65).

Quant à la présence de formes acido-résistantes dans les organes, elle ne croît pas, d'une manière régulière, avec le nombre des passages. Aucune règle ne saurait être établie sur ce point. Dans les cas, d'ailleurs de beaucoup les plus nombreux, où il n'y a pas à proprement parler d'exaltation de virulence, on peut souvent trouver des formes bacillaires dans les organes ou les ganglions plus aisément et plus rapidement. Mais inversement, ces formes peuvent disparaître, en raison de la labilité des éléments filtrables. Au lieu d'exalter sa virulence et sa vitalité, la souche s'éteint. L'infection avorte.

Dans les cas où il se produit des lésions d'aspect tuberculeux, la présence de bacilles acido-résistants est ordinairement constatée, mais non toujours. Musso, Fontès ont signalé le fait. Nous-même, avec M. E. Aubertin, avons également observé quelques cas de pus caséux dans lesquels nous n'avons pas pu déceler de formes bacillaires acido-résistantes. Transmis à d'autres cobayes, ces caséums pouvaient cependant déterminer chez eux des lésions bacillifères. Calmette et Valtis (159) disent avoir également ob-

servé des faits de cet ordre. Ces cas sont, en réalité, plus rares que nous ne l'avions cru tout d'abord (64) car, sur un bon nombre de frottis où nous n'avions rien vu, des examens prolongés nous ont permis secondairement de découvrir des amas de bacilles.

Dans l'ensemble, il est digne de remarque que l'étude de la transmissibilité des infections dues aux éléments filtrables du virus tuberculeux n'a pas été très poussée, le nombre des passages étant minime dans la plupart des cas. De plus, on réalise, par voie sous-cutanée, une infection diffuse, qui disperse ces éléments dans l'organisme et rend ensuite les transmissions, à partir des organes, plus aléatoires. Enfin la longueur des délais d'infection a eu, sans doute, dans bien des cas, pour effet, d'exposer à faire des prélèvements après l'extinction, toujours possible, des processus infectieux. C'est pourquoi, sous la direction de M. le Professeur Agrégé E. Aubertin, et en collaboration avec lui, nous avons repris la question, en employant de préférence, la méthode des passages, à la fois par voie intraganglionnaire et par voie sous-cutanée.

Les animaux ayant été inoculés suivant la technique indiquée dans le chapitre précédent, on prélève les ganglions cervicaux dans un délai de huit à quinze jours : une partie sert à faire desensemencements et des frottis ; l'autre partie est broyée dans trois centicubes d'eau physiologique. L'émulsion est réinoculée à d'autres cobayes dans les ganglions du cou, jusqu'à ce que ceux-ci soient injectés au maximum. On laisse ressortir, par l'orifice de l'aiguille, le liquide sous pression et on injecte ce qui reste, sous la peau du thorax. De cette façon, on réalise, à la fois, une infection locale et une infection générale. Au bout de huit à quinze jours, on extirpe de même les ganglions de ces animaux de deuxième passage, et on les inocule après broyage et émulsion, à nouveau, à d'autres cobayes et ainsi de suite. Après les prélèvements ganglionnaires, on suture la plaie et les cobayes sont laissés en vie, pour permettre à

l'infection générale d'évoluer. Dans certaines de nos séries, nous avons ainsi réalisé jusqu'à sept, huit et même dix passages.

Plusieurs de ces expériences ont été publiées à la Société de Biologie au début de l'année 1931 (Aubertin et Reynes, 62-65). Nous les reproduirons ici, avec quelques rectifications de détail qui nous ont paru nécessaires après vérification minutieuse des protocoles de ces expériences et des examens qui s'y rapportent. Nous y ajouterons l'exposé des recherches que nous avons poursuivies depuis, en collaboration avec M. E. Aubertin.

Les résultats peuvent se grouper en cinq catégories. Dans la première, se placent les séries où les éléments filtrables n'ont jamais pu être décelés; dans la deuxième, celles où leur présence est douteuse; dans la troisième, les expériences où l'infection, certaine, n'a pas réussi à provoquer autre chose que des formes latentes ou cachectisantes; dans la quatrième, les cas où apparurent, d'une manière transitoire, des lésions rappelant la tuberculose classique; dans la cinquième, enfin, ceux où ces lésions tuberculeuses se produisirent d'une manière progressive et définitive.

I. — Expériences de transmission négatives

L'absence de formes bacillaires dans les ganglions d'un cobaye, inoculé avec un filtrat tuberculeux, ne signifie pas que ce filtrat ne contient pas d'éléments filtrables. Ceux-ci peuvent n'apparaître que lors des passages ultérieurs. Mais si, après de nombreuses réinoculations, opérées dans des délais convenables, on ne peut jamais déceler ni lésion ni bacilles, il semble que l'on soit en droit de conclure à la stérilité du filtrat. Ce fut le cas de notre cinquième série.

CINQUIÈME SÉRIE. — On utilise des crachats bacillifères, autolysés pendant vingt-quatre heures à l'étuve, à trente-sept de-

grés, puis filtrés sur papier, dilués au tiers et filtrés sur bougie Chamberland L 3, à une pression de moins trente centimètres de mercure. Ensemencements en aérobiose et anaérobiose, sur Sauton, Petroff et sur milieux glycélinés négatifs.

1^{er} *passage*. — Le 7 mai 1931, inoculation, dans les ganglions du cou, de un centicube, et sous la peau, de trois centicubes, du filtrat aux cobayes 47-37 et 64-37. Le 19 mai 1931, prélèvement des ganglions pour passage. L'examen direct des frot-tis ne montre aucun bacille.

Le 64-37 meurt le 5 juin 1931 de broncho-pneumonie. Pas de bacilles dans ses ganglions. Le 47-37 est sacrifié le 5 février 1932. Autopsie négative. Pas de bacilles dans les organes. Les 11 juin, 26 juin et 16 juillet 1931, intradermo-réaction avec de la tuberculine brute filtrée et diluée au 1/50, négative.

2^e *passage*. — Le 19 mai 1931 on inocule l'émulsion des ganglions prélevés aux cobayes précédents à deux autres cobayes : le 88-48 et le 56-37. Prélèvement ganglionnaire le 30 mai 1931. Examen direct négatif. Le 56-37 meurt le lendemain d'hémorragie. Le 88-48 est sacrifié le 31 juillet 1932. Autopsie négative. Intradermo-réaction négative les 11 juin, 26 juin et 16 juillet.

3^e *passage*. — Le 30 mai 1931, on inocule les ganglions prélevés aux cobayes précédents, aux cobayes 16-37 et 54-37. Le 10 juin prélèvement ganglionnaire. Examen direct négatif. Les deux animaux sont sacrifiés fin juillet 1931. Autopsie négative. L'intradermo-réaction a été négative à trois reprises en juin-juillet 1931.

4^e *passage*. — Les ganglions des animaux précédents sont inoculés le 10 juin 1931 au cobaye 71-37. Intradermo-réaction négative les 11 juin, 26 juin et 16 juillet. L'animal est sacrifié en fin juillet 1932. Autopsie négative.

En résumé, malgré les passages répétés, nous n'avons jamais pu observer dans cette série ni hypertrophie gan-

CINQUIÈME SÉRIE

*Filtrat de crachats bacillifères inoculés le 7 mai 1931
dans les ganglions cervicaux et sous la peau des cobayes :*

Sacrifié le 5-2-32. Pas de lésions, pas de bac. A. R.	← 47-37	64-37 →	Mort le 5-6-31, de broncho-pneumonie. Pas de bac. A. R.
--	---------	---------	--

↓ ↓

Prélèvement des ganglions le
19 mai. Pas de bac. A. R.
Passage aux cobayes :

Sacrifié le 31-7-32. Pas de lésions, pas de bac. A. R.	← 88-48	56-37 →	Mort le 20-5-31, d'hémorragie.
---	---------	---------	--------------------------------

↓ ↓

Prélèvement des ganglions le
30 mai. Pas de bac. A. R.
Passage aux :

Sacrifié le 31-7-31. Pas de lésions, pas de bac. A. R.	← 16-37	54-37 →	Sacrifié le 31-7-31. Pas de lésions, pas de bac. A. R.
---	---------	---------	---

↓ ↓

Prélèvement des ganglions le
10 juin. Pas de bac. A. R.
Passage au :

↓

71-37
Sacrifié le 31-7-32.
Pas de lésions.
Pas de bac. A. R.

Intradermo-réaction négative chez tous les
animaux de la série, les 11 juin, 26 juin
et 16 juillet 1931.

TABLEAU I

glionnaire, ni cachexie, ni déceler des bacilles acido-résistants.

II. — Expériences de transmission douteuses

Il est des cas dans lesquels on peut voir survenir au cours des passages, de l'amaigrissement, voire même de la cachexie, chez certains animaux, parfois aussi de l'hypertrophie ganglionnaire, mais toutes les recherches pratiquées pour mettre en évidence des éléments bacillaires acido-résistants (cultures, examen prolongé de frottis) restent sans résultat. Quelquefois, on peut arriver à déceler, à l'examen des frottis, une forme en bâtonnet qui peut laisser un doute, mais aucune conclusion ferme n'est permise. Tel est le cas de notre septième série.

SEPTIÈME SÉRIE. — Le foie, la rate, les poumons et les ganglions caséux d'un cobaye tuberculisé par des crachats bacillifères sont broyés au Latapie, dilués dans cinq parties de sérum physiologique et laissés à la glacière pendant deux jours. On filtre ensuite sur papier, puis sur une bougie Chamberland L 3 neuve à une pression de moins vingt-huit centimètres de mercure. On ne recueille que le filtrat écoulé pendant la première demi-heure. Un séjour à l'étuve à 37°, ainsi que des ensemencements en aérobiose, en anaérobiose et sur les milieux spéciaux assurent de la stérilité du filtrat.

1^{er} passage. — Le 24 novembre 1931, on inocule 1 cc. 5 de filtrat dans les ganglions du cou et 3 cc. de ce même filtrat sous la peau des cobayes 4-56 et 4-67. Prélèvement des ganglions le 7 décembre 1931. Aucun bacille ne peut être décelé, à l'examen de ces ganglions. Le cobaye 4-56 meurt le 6 juillet 1932, en bon état. Autopsie négative. Le 4-67 meurt cachectique le 4 février 1932. Autopsie négative également. Aucun bacille sur les frottis.

SEPTIÈME SÉRIE

*Filtrat d'organes de cobaye tuberculeux, inoculé
le 24 novembre 1931 sous la peau et dans les ganglions des :*

Mort le 6-7-32.
Autopsie négative.

← 4-56

4-67 →

Mort le 4-2-32. Cachectique pas de lésions, pas de bac. A. R.

Prélèvement des ganglions le
7 décembre. Pas de bac. A. R.
Passage aux cobayes :

Sacrifié le 15-7-32.
Pas de lésions, pas de ← 63-14
bac. A. R.

de ← 63-14

63-97 →

Mort le 8-1-32. Cachectique. Pas de lésions, pas de bac. A. R.

Prélèvement des ganglions le
21 décembre. Pas de bac. A.R.
Passages aux :

Mort le 27-6-32.
Broncho-pneumonie.
Pas de bac. A. R.

← 27-139

42-58 →

Sacrifié le 21-4-32. Hypertr. ganglion. sans bac. A. R.

Prélèvement des ganglions le
4 janvier. Pas de bac. A. R.
Passage aux :

Sacrifié le 16-7-32.
Pas de lésions, pas de ← 94-139
bac. A. R.

de ← 94-139

61-38 →

Mort le 10-2-32. Broncho-pneumonie. Pas de bac. A. R.

Prélèvement des ganglions le
15 janvier. Pas de bac. A. R.
Passage aux :

Sacrifié le 14-4-32. Pas
de lésions, pas de bac. ← 42-89
A. R.

← 42-89

4-28 →

Sacrifié le 14-7-32.
Pas de lésions, pas de
bac. A. R.

TABLEAU II

2^e *passage*. — Le 7 décembre 1931, on inocule les ganglions des cobayes 4-56 et 4-67 dans les ganglions du cou des cobayes 63-14 et 63-97. Prélèvement des ganglions le 21 décembre 1931. Ils sont très hypertrophiés. Dans un frottis fait avec ceux du 63-14 on rencontre une seule forme bacillaire acido-résistante, n'entraînant pas la conviction. Le 63-14 est sacrifié, en bon état, le 15 juillet 1932. Autopsie négative. L'ensemencement de la rate sur milieux de Lœwenstein et de Pétragnani ne donne aucun résultat. Le 63-97 meurt cachectique le 8 janvier 1932. Autopsie négative.

3^e *passage*. — Le 21 décembre 1931, passage des ganglions des deux animaux précédents dans les ganglions des cobayes 27-139 et 42-58. Ces derniers ganglions sont prélevés le 4 janvier 1932. Dans les frottis ganglionnaires du 42-58, on trouve encore un bâtonnet acido-résistant extracellulaire (!). Cet animal est sacrifié le 21 avril, en excellent état. A l'autopsie, on note une augmentation de volume, assez nette, des ganglions médiastinaux, mais l'ensemencement sur Lœwenstein et l'examen direct de ces ganglions sont négatifs. Le 27-139 meurt de broncho-pneumonie le 27 juin 1932. Examen des organes négatifs.

4^e *passage*. — Le 4 janvier 1932, inoculation des ganglions des animaux précédents aux cobayes 94-139 et 61-38. Prélèvements ganglionnaires le 15 janvier. Examen direct négatif. Le 94-139 est sacrifié le 16 juillet 1932, en parfait état. Autopsie négative. L'ensemencement sur milieu de Lœwenstein de la rate et des ganglions ainsi que l'examen des frottis des organes sont négatifs. Le 61-38 meurt le 10 février 1932 de broncho-pneumonie. En dehors des lésions pulmonaires, l'examen est négatif.

5^e *passage*. — Le 15 janvier 1932, passage des ganglions des deux animaux précédents aux cobayes 42-89 et 4-28. Le 42-89 est sacrifié le 14 avril 1932 et le 4-28 le 14 juillet, tous deux en parfait état. L'examen direct et l'ensemencement sur milieu de Lœwenstein restent négatifs dans les deux cas.

En résumé, on vit apparaître, dans cette série, de la cachexie chez quelques animaux, mais l'examen des frottis ne révéla que des formes bacillaires trop rares ou trop imprécises pour permettre d'emporter la conviction.

II. — Expériences de transmission où l'infection ne déterminait que des formes latentes et cachectisantes, sans processus tuberculeux

La réalité de l'infection est ici affirmée par l'apparition de formes cachectisantes et la présence d'hypertrophies ganglionnaires, avec bacilles acido-résistants visibles de temps à autre sur les frottis. Tel est le cas de notre sixième série.

SIXIÈME SÉRIE. — Cinquante centicubes de crachats bacillifères sont mis à l'étuve à 37° pendant six heures et fréquemment agités en présence de perles de verre. On ajoute cent centicubes d'eau distillée stérilisée. On centrifuge doucement et on filtre le liquide surnageant sur papier, puis sur bougie Chamberland L 3 neuve, à une pression de moins 40 cm. de mercure. On recueille le filtrat écoulé pendant les quinze premières minutes (25 à 30 cc.), et on le laisse vingt-quatre heures à l'étuve à 37°. Il se concentre ainsi par évaporation à 12 cc. Tous les ensemencements en aérobiose et anaérobiose et sur les milieux spéciaux sont restés négatifs.

1^{er} passage. — Le 19 novembre 1931, on inocule 1 cc. 5 du filtrat dans les ganglions du cou, et 2 cc. sous la peau, des cobayes 4-23 et 4-64. Le 28 novembre, prélèvement des ganglions inoculés. L'examen direct au Ziehl-Neelsen ne montre pas de bacilles. Le 4-23 meurt le 10 février 1932, légèrement amaigri. Autopsie négative. Pas de bacilles décelables dans les ganglions et les organes. Le 4-64 est sacrifié le 1^{er} juillet 1932,

SIXIÈME SÉRIE

*Filtrat de crachats bacillifères, inoculé le 19 novembre 1931
sous la peau et dans les ganglions des :*

Mort le 10-2-32. Pas de lésions, pas de bac. A. R.	← 4-23	4 64 →	Sacrifié le 1-7-32. Pas de lésions, pas de bac. A. R.
Prélèvement des ganglions le 28 novemb. Pas de bac. A. R. Passage aux :			
↓ ↓			
Pas d'autopsie.	← 4-15	4-84 →	Mort le 13-2-32, cachec- tique. Légère hypertro- phie des ganglions. Pas de bac. A. R.
Prélèvement des ganglions le 12 décemb. Bac. A. R. dans les ganglions du 4-15. Passage aux :			
↓ ↓			
Mort cachectique le 2-2-32. Autopsie négative.	← 63-27	63-48 →	Sacrifié le 13-7-32, en excellent état. Autopsie négative.
Prélèvement des ganglions le 22 décemb. Bac. A. R. dans les ganglions du 63-27. Passage aux :			
↓ ↓			
Pas d'autopsie.	← 33-139	63-17 →	Sacrifié le 29-6-32. Au- topsie négative.
Prélèvement des ganglions le 5 janvier. Bac. A. R. dans les ganglions du 63-17 et de gra- nulations acido-résistantes dans ceux du 33-139. Passage aux cobayes :			
↓ ↓			
Sacrifié le 15-4-32. Lé- gère hypertrophie des ganglions avec bac. A.R.	← 63-94	63-83 →	Sacrifié le 30-7-32. Au- topsie négative.
Prélèvement des ganglions le 16 janvier. Pas de bac. A. R. Passage aux cobayes :			
↓ ↓			
Mort le 13-2-32. Cachec- tique. Pas de bac. A. R.	← 41-15	63-98 →	Mort le 31-1-32, de broncho-pneumonie. Pas de bac. A. R.
Prélèvement des ganglions le 26 janvier. Bac. A. R. douteux dans les ganglions du 41-15.			

TABLEAU III

en excellent état. Autopsie et recherches bactériologiques négatives. La rate est ensemencée sur milieu de Lœwenstein, mais aucune culture n'apparaît.

2^e passage. — Le 28 novembre 1931, on inocule les ganglions des deux cobayes précédents dans les ganglions du cou des cobayes 4-15 et 4-84. Prélèvement de ces ganglions le 12 décembre. Dans les frottis ganglionnaires du 4-15, on décèle des bacilles acido-alcool-résistants indiscutables. Le 4-15 est tué et dévoré en partie quelques jours après par un rat. Le 4-84 meurt cachectique le 13 février 1932, avec une légère hypertrophie ganglionnaire. La recherche des bacilles est négative.

3^e passage. — Le 12 décembre, passage des ganglions des deux cobayes précédents aux cobayes 63-27 et 63-48. Prélèvement des ganglions de ces animaux le 22 décembre. On découvre quelques formes bacillaires, pas très nettes d'ailleurs, dans les frottis ganglionnaires du 63-27. Cet animal meurt cachectique le 2 février 1932. Autopsie négative. La rate et les ganglions, ensemencés sur milieu de Lœwenstein, ne donnent aucune culture. Le 63-48 est sacrifié le 13 juillet 1932, en excellent état ; autopsie négative.

4^e passage. — Le 22 décembre, on inocule les ganglions des cobayes 63-27 et 63-48 aux cobayes 33-139 et 63-17. Prélèvement des ganglions le 5 janvier 1932. Présence de bacilles acido-résistants sur les frottis ganglionnaires du 63-17 et de granulations acido-résistantes dans ceux du 33-139. Ce dernier est tué ultérieurement et dévoré par un rat. Le 63-17 est sacrifié, en bon état, le 29 juin 1932. Autopsie négative. Examen direct et culture des organes sur milieu de Lœwenstein négatifs.

5^e passage. — Le 5 janvier 1932, inoculation des ganglions des animaux précédents aux cobayes 63-94 et 63-83. Prélèvement des ganglions le 16 janvier. Examen direct négatif. Le 63-94 est sacrifié en bon état le 15 avril 1932. Légère hypertrophie ganglionnaire. On trouve des bacilles acido-résistants

dans les ganglions trachéo-bronchiques. L'ensemencement de ces ganglions et de la rate reste cependant négatif. Le 63-83 est sacrifié le 30 juillet 1932, en bon état également. Autopsie négative. Ensemencements et examen direct négatifs.

6° *passage*. — Le 16 janvier 1932, on inocule les ganglions cervicaux des animaux précédents aux cobayes 41-15 et 63-98. Les ganglions sont extirpés le 26 janvier. Dans les frottis ganglionnaires du 41-15, on trouve des formes bacillaires, pas très nettes d'ailleurs. Le 41-15 meurt cachectique, le 13 février 1932. Pas de bacilles décelés dans les organes, ni à l'examen direct, ni à la culture sur milieu de Lœwenstein. Le 63-98 meurt de broncho-pneumonie le 31 janvier 1932. La recherche des bacilles acido-résistants est également négative.

Remarquons, dans cette expérience, qu'un même filtrat ou la même émulsion de ganglions infectés, inoculé pourtant par parties égales, à deux cobayes, peut ne déterminer chez l'un qu'une forme latente, avec conservation parfaite de l'état général, et, chez l'autre, une forme cachectisante, mortelle en quelques semaines.

Il est curieux également de constater que les formes cachectisantes ne succèdent pas forcément aux formes cachectisantes et qu'elles peuvent alterner avec les formes latentes.

Enfin, il est clair dans l'expérience précédente, qu'il est impossible de noter une exaltation de virulence des éléments filtrables.

VI. — Expériences de transmission où apparaissent d'une façon passagère des lésions rappelant la tuberculose expérimentale, type Villemin

A lire le protocole des expériences précédentes, on conçoit que le scepticisme des auteurs ait pu se donner libre

cours, sur la question de l'existence des formes filtrables du virus tuberculeux. L'hypertrophie ganglionnaire est, en effet, légère le plus souvent. Les formes cachectisantes ne font pas toujours la preuve bactériologique de leur nature. Et lorsqu'on réussit, au prix de longues et minutieuses recherches, à déceler des bacilles A. R. dans les organes, ils sont souvent si rares et parfois si imprécis, qu'on se prend malgré soi à douter. Il faut un faisceau de signes pour entraîner la conviction.

Celle-ci par contre s'acquiert aisément lorsqu'on a la chance de voir éclore des lésions rappelant la tuberculose expérimentale classique. Le fait n'est pas exceptionnel, quand on réalise des passages nombreux chez l'animal, surtout en employant la technique indiquée plus haut. Il s'en faut cependant que la récupération du pouvoir caséogène et nosogène des éléments filtrables du virus tuberculeux s'effectue toujours d'une manière progressive. Plus souvent on assiste à une tentative qui ne fait que s'ébaucher, ou dont le succès reste transitoire, soit que les lésions produites se résorbent spontanément, soit qu'elles ne se transmettent pas en série.

C'est ce qui s'est produit dans nos expériences première, deuxième, troisième, quatrième et treizième.

PREMIÈRE SÉRIE. — Des crachats richement bacillifères sont autolysés à l'étuve à 37°, puis filtrés sur papier et ensuite sur bougie Chamberland L 3, neuve, sous une pression de moins trente centimètres de mercure environ. Les crachats contenant de très nombreux germes associés, aucun microbe ne fut ajouté avant la filtration. Le filtrat fut éprouvé par un séjour à l'étuve à 37° et par ensemencement sur divers milieux en aérobiose et anaérobiose et sur milieux spéciaux (Sauton et pomme de terre glycinée). Aucune culture n'apparut.

1^{er} passage. — Le 6 juin 1930, cinq cobayes, les D 39, D 25, D 28, D 84 et D 90, reçurent chacun 1 cc. dans les ganglions

du cou et 6 cc. sous la peau, du filtrat ainsi préparé. Le 17 juin 1930 ces ganglions furent prélevés chez les cinq animaux, qui furent ensuite laissés en vie. A l'examen direct on ne trouva des bacilles acido-résistants typiques que dans les frottis ganglionnaires du D 28.

Le 22 janvier 1931, une intradermo-réaction pratiquée à la tuberculine brute de l'I. P. diluée au 1/50, fut négative chez les cinq cobayes. Le D 84 et le D 90 furent utilisés dans le courant de l'année 1931, à des expériences sur le pouvoir immunisant des éléments tuberculeux filtrables. Les trois autres animaux furent sacrifiés le 19 ou le 21 février 1931.

Le D 39 présentait un gros ganglion au niveau du cou (il avait échappé au prélèvement du 17 juin) et une légère hypertrophie des ganglions médiastinaux. Chez le D 25, on notait également un gros ganglion au niveau du cou et trois ganglions gros comme des pois entourés de nombreux autres ganglions de moindre volume dans le médiastin. Le D 28 présentait également deux ganglions augmentés de volume dans les régions carotidiennes, et quatre ganglions hypertrophiés dans le médiastin. Chez ces trois animaux il n'existait par ailleurs aucune lésion notable. Des frottis faits avec les divers organes ne révélèrent la présence d'aucun bacille acido-résistant. Par contre, les frottis des ganglions hypertrophiés des trois animaux montrèrent des bacilles typiques en une demi-heure de recherche environ, pour chaque frottis.

2^e passage. — Le 17 juin 1930, l'émulsion des ganglions carotidiens des cinq cobayes précédents fut inoculée dans les ganglions cervicaux et sous la peau des cobayes D 15, D 58 et D 32. Le prélèvement des ganglions ainsi injectés eut lieu le 26 juin 1930. Examen direct négatif. Le D 15 mourut le 22 juillet 1930, présentant sous la peau du cou un énorme caséum non fistulisé, sans autre lésion par ailleurs. Le caséum nous parut tout d'abord privé de bacilles, ainsi que nous l'avons dit à la Société de Biologie de Bordeaux. Mais de nouvelles recherches en révélèrent ultérieurement un amas de dix

PREMIÈRE SÉRIE

*Filtrat de crachats bacillifères, inoculé le 6 juin 1930
dans les ganglions cervicaux des cobayes :*

D 39 Sacrifié le 19-2-31. Hy- pertr. gangl. avec bac. A. R.	D 25 Sacrifié le 19-2-31. Hy- pertr. gangl. avec bac. A. R.	D 90 ↓	D 84 ↓	D 28 Sacrifié le 19-2-31. Hy- pertr. gangl. avec bac. A. R.
↓	↓	↓	↓	↓

Prélèvement des ganglions le
17 juin. Bac. A. R. dans ceux
du D28.

Passage aux :

D 32 Mort le 19- 12-30. Lés- ions nodu- laires avec bac. A. R.	D 58 Mort le 9-1- 31. Hypertr. gangl. avec Bac. A. R.	D 15 Mort le 22- 7-30. Caséum au cou, avec bac. A. R. Passage au:
↓	↓	↓

Prélèvement des ganglions le
26 juin. Pas de bac. A. R.
Passage aux :

Sacrifié le
9-2-31. Hy-
pertr. gangl.
Bac. A. R.
douteux.

← 52-48

45-48 →

Sacrifié le
4-2-31. Hy-
pertr. gangl.
avec bac.
A. R.

Prélèvement des ganglions le
5 juillet. Pas de bac. A. R.
Passage au :

73-48

Sacrifié le
6-2-31. Hy-
pertr. gangl.
avec bac.
A. R.

96-48

Sacrifié le
31-1-31. Hy-
pertr. gangl.
avec bac.
A. R.

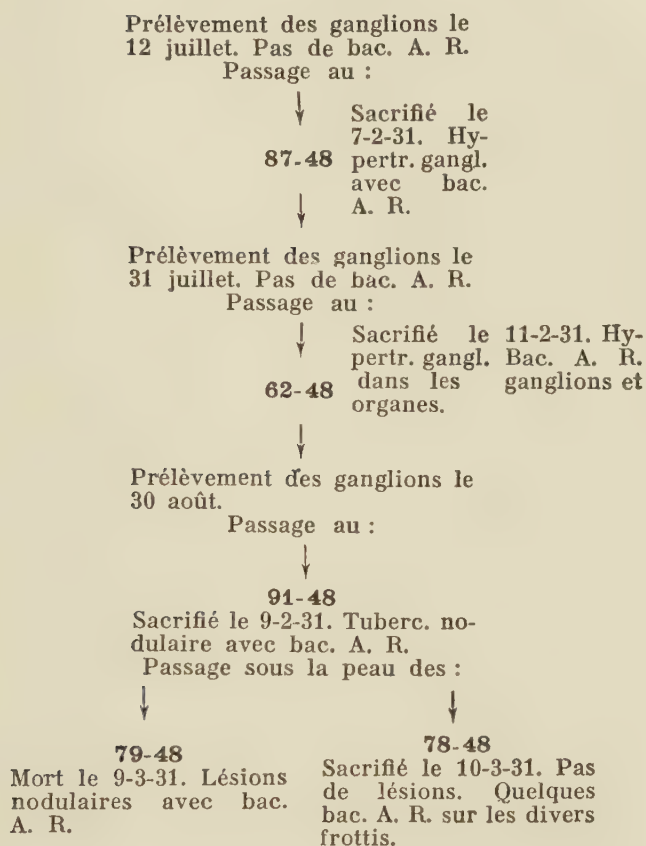


TABLEAU IV

à quinze éléments qui nous avait échappé. L'ensemencement sur milieux de Sauton et de Petroff fut cependant négatif. L'examen histologique de la poche révéla la structure d'un abcès caséux à paroi fibreuse avec membrane pyogène à la périphérie. La majeure partie du caséum fut inoculée sous la peau du cobaye 96-48 qui fut sacrifié en très bon état le 31 janvier 1931 (six mois après), ne présentant qu'une hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques et un gros ganglion (grosse hypertrophie lymphoïde : Professeur Dubreuil) au point d'inoculation. Les frottis des divers organes ne révélèrent aucun germe acido-résistant. Mais ceux des ganglions, hypertrophiés ou non, des aines, des aisselles et du médiastin, montrèrent des bacilles acido-résistants rares mais typiques.

Le D 58 mourut le 9 janvier 1931 de broncho-pneumonie (202 jours après l'inoculation). En dehors des lésions pulmonaires, il ne présentait qu'une légère hypertrophie ganglionnaire généralisée, avec présence de quelques bacilles acido-résistants notamment dans les ganglions médiastinaux. Dans la rate (histologiquement normale cependant) on trouva un bacille acido-résistant typique, long et grêle. Les divers ganglions du D 58 furent broyés, émulsionnés dans de l'eau physiologique et inoculés sous la peau, du cobaye 67 R, qui fut sacrifié, très gras, le 10 mars 1931, ne présentant qu'une légère hypertrophie des ganglions dans lesquels on ne trouva d'ailleurs plus de formes bacillaires.

Le D 32 enfin mourut le 9 décembre 1930, porteur de trois fœtus (175 jours après l'inoculation). L'autopsie révéla de très nombreuses petites granulations visibles en surface sur le foie et une réaction folliculaire de la rate. Les ganglions mésentériques étaient gros et durs, criant sous le scalpel. Les poumons étaient très congestionnés (l'animal est mort vraisemblablement de broncho-pneumonie intercurrente).

L'ensemencement du sang, des fragments de foie, de rate et de poumon sur divers milieux ne donna aucune culture. L'examen au Ziehl-Neelsen des frotits d'organes montra des bacilles acido-résistants dans le foie et dans les ganglions

mésentériques — contrairement à ce que nous avons publié après un premier examen trop rapide — et aussi, comme nous l'avons dit, dans les ganglions trachéo-bronchiques. L'examen des frottis des autres organes resta, par contre, négatif. L'étude histologique des divers organes, pratiquée par M. le Professeur Dubreuil, montra dans certains ganglions des dégénérescences caséuses typiques ; du côté des poumons et de la rate, des lésions d'infiltration diffuse très étendues sans nodules tuberculeux ; du côté du foie, de très nombreuses petites zones atrophiques avec vacuolisation ou dégénérescence des cellules hépatiques, très accusée en certains endroits. Les espaces péri-portaux étaient le siège d'infiltrations importantes, à mononucléaires et à polynucléaires, encombrant même partiellement les capillaires radiés du lobule.

La rate du D 32 fut broyée, émulsionnée dans de l'eau physiologique et inoculée par parties égales à trois cobayes, le 23-23, le 76-23 et le 22-23. Le 23-23 présenta huit jours après, au point d'inoculation, deux petits noyaux indurés qui disparurent par la suite. Il fut sacrifié en bon état le 31 janvier 1931, ne présentant que des ganglions légèrement hypertrophiés, sans autre lésion. L'intradermo-réaction à la tuberculine, pratiquée le 22 janvier 1931, avait été négative. Pas de bacilles.

Le 76-23 fut sacrifié très longtemps après l'inoculation. Une intradermo-réaction pratiquée le 22 janvier fut également négative. L'autopsie et les examens d'organes ne révélèrent ni lésions, ni formes bacillaires.

Enfin, le 22-23 mourut le 26 décembre 1930, 17 jours après l'inoculation, présentant une ulcération au point d'inoculation, un énorme caséum sous la peau, pesant plus de quatre grammes, avec adénopathie satellite caséuse ; un foie gros et bourré de granulations ; une rate un peu augmentée de volume, mais sans nodosités ; les poumons farcis de nodules d'apparence tuberculeuse ; une grosse adénopathie trachéo-bronchique et du liquide dans les plèvres. Des frottis furent faits avec le caséum et les divers organes, mais malgré maints

examens prolongés, on ne put jamais déceler de bacilles acido-résistants. Ce n'est que dans une coupe de poumon, colorée par la méthode de Kühne, qu'on put voir de rares formes bacillaires acido-résistantes typiques.

L'examen histologique des diverses lésions, pratiqué par M. le Professeur Dubreuil, montra les altérations suivantes : les poumons étaient le siège d'une congestion générale très accentuée. Quelques alvéoles contenaient un exsudat séro-fibreux et cellulaire. Sur la coupe examinée, on pouvait voir six nodules constitués par des amas cellulaires denses, de forme arrondie ou polyédrique, très bien délimités ou confondus ensemble par une des extrémités. Dans ces amas, on voyait des polynucléaires, des cellules conjonctives rondes et quelques cellules volumineuses à noyau bien colorable. Ces amas paraissaient avoir été faits dans les alvéoles, dont les parois auraient réagi en constituant des lames fibreuses encore délicates. Par endroits, on observait un aspect grossier d'acini glandulaires volumineux et pleins. La rate était presque normale, sauf quelques zones dans lesquelles on voyait, hypertrophiées, les cellules du réticulum. Il faut noter cependant une infiltration notable de la capsule. Dans le foie, très nombreuses zones d'infiltration de polynucléaires paraissant surtout périportales. D'autres étaient creusées en plein parenchyme du lobule. Certaines plages de cellules hépatiques étaient complètement dégénérées. On observait de petites zones de nécrose, tendant vers la caséification. L'abcès se montrait formé de polynucléaires, avec quelques cellules du type conjonctif jeune, nombreuses surtout sur les bords, où ces cellules s'organisaient peu à peu, de façon à former une membrane à tendance fibreuse. Du tissu conjonctif abondant, cellulaire et fibreux, infiltrait les régions avoisinantes et dissociait notablement le muscle strié.

Un ganglion présentait de larges zones de réaction à côté de tissu sain. La réaction appartenait davantage aux formations conjonctives ou réticulaires qu'au tissu lymphoïde. En un certain point, on observait de petites zones infiltrées de

tissu dégénéré, préliminaires à une caséification. Dans l'une d'elles, on voyait du caséum contenant de très nombreux débris cellulaires. Un autre ganglion montrait de l'hypertrophie lymphoïde assez notable avec bouleversement des structures dans les portions périphériques ; pas de caséum.

Le caséum fut inoculé à deux animaux : le 86-23 et le 71 R. Le 71 R fut sacrifié le 10 mars 1931, en parfait état. L'autopsie ne révéla qu'une légère hypertrophie des ganglions ; mais on ne put déceler aucun bacille acido-résistant dans leur sein. Le 86-23 fut tué le 27 janvier 1931. Il était cachectique et présentait au point d'inoculation un abcès fistulisé, avec chancre d'inoculation de deux millimètres de diamètre, aux bords amincis, décollés et violacés. Dans la région inguinale correspondante se trouvaient deux ganglions de la grosseur d'un pois. D'une manière générale d'ailleurs, tous les ganglions apparurent un peu augmentés de volume. Les divers organes étaient sains. L'examen des frottis d'organes révéla la présence de bacilles acido-résistants typiques, dans le ganglion satellite de l'abcès fistulisé et dans un ganglion de l'aisselle du même côté. L'examen histologique des organes ne révéla rien d'anormal (Professeur Dubreuil).

Dans la communication que nous avons faite le 11 février 1931, à la Société de Biologie de Bordeaux, nous avons présenté le cas du cobaye 22-23 comme un exemple typique de récupération du pouvoir nosogène des éléments tuberculeux filtrables. De fait, l'allure parfaitement régulière de l'expérience jusqu'à ce stade, la mise en évidence, d'une façon rigoureuse et indiscutable, de lésions nodulaires et caséuses dues aux éléments filtrables, pouvaient nous autoriser à croire à une subite et rapide exaltation de virulence, d'autant plus que l'un des cobayes suivants, le 22-23, a présenté des lésions dont la nature spécifique semble pouvoir être établie.

Avec M. E. Aubertin nous pensons cependant actuellement que des réserves doivent être faites sur le cas du cobaye 22-23. L'extrême rapidité des lésions (17 jours), l'absence presque absolue de bacilles sur les frottis, l'allure spéciale des altéra-

tions microscopiques, nous incitent à craindre qu'une pseudo-tuberculose intercurrente ne se soit greffée à ce moment sur l'infection à éléments tuberculeux filtrables. Des ensemencements des diverses lésions ont été faits, il est vrai, et seraient restés négatifs. Mais le cobaye 22-23 est mort pendant une période de vacances et des erreurs d'étiquetage ont pu se produire, à ce moment, dans un service fonctionnant au ralenti. Sans doute aussi la transmission des lésions n'a pu être réalisée, au moins pour un sur deux, des animaux de passage et le fait paraît bien anormal pour une pseudo-tuberculose, tandis que, comme nous le verrons, il est fréquent dans les infections à éléments filtrables tuberculeux. Mais les pseudo-tuberculoses sont d'une assez grande variété et nous n'en connaissons pas encore toutes les modalités. Aussi bien, nous préférons retrancher le cas du cobaye 22-23 des résultats que nous avons publiés, tout en soulignant l'intérêt qu'il présente pour montrer les difficultés d'interprétation que l'on éprouve parfois dans l'étude du pouvoir pathogène des éléments filtrables du virus tuberculeux.

3^e *passage*. — Le 26 juin 1930, les ganglions prélevés aux cobayes D 32, D 15 et D 58 furent émulsionnés et inoculés dans les ganglions et sous la peau des cobayes 52-48 et 45-48. Ces ganglions furent, à leur tour, prélevés le 5 juillet 1930. Examen direct négatif. Le 45-48 fut sacrifié le 4 février 1931, 223 jours après l'inoculation. Il était en parfait état et ne présentait que de l'hypertrophie ganglionnaire, spécialement dans le médiastin, avec bacilles acido-résistants typiques dans leur sein. Ceux-ci furent également observés dans un frottis de ganglions de l'aisselle. A noter qu'une intradermo-réaction à la tuberculine brute, diluée au 1/50, fut négative, le 22 janvier 1931. Le 52-48 fut sacrifié le 9 février 1931. L'autopsie ne révéla rien d'anormal, si ce n'est une hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques, dans lesquels on aperçut quelques bâtonnets acido-alcool-résistants mais peu typiques.

4^e *passage*. — Le 5 juillet 1930, les ganglions prélevés aux

cobayes 52-48 et 45-48 furent inoculés au cobaye 73-48, sous la peau et dans les ganglions du cou. Ceux-ci furent, à leur tour, extirpés le 12 juillet 1930. Alors que sept jours auparavant ces ganglions étaient tout à fait normaux, ils se présentèrent à ce moment fortement hypertrophiés, mais on ne put déceler de bacilles typiques dans leur sein. Cependant le cobaye 73-48 fut sacrifié, en parfait état, le 6 février 1931. L'autopsie ne révéla, pour toute lésion, que cinq à six ganglions médiastinaux hypertrophiés, dans lesquels on put voir des bacilles acido-résistants.

5^e *passage*. — Le 12 juillet 1930, les ganglions du cobaye précédent furent inoculés au cobaye 87-48, dont les ganglions, d'aspect normal, furent à leur tour extirpés le 31 juillet 1930. L'animal fut sacrifié, en bon état, le 7 février 1931, ne présentant que de l'hypertrophie ganglionnaire, avec présence de bacilles de Koch.

6^e *passage*. — Le 31 juillet 1930, les ganglions du cobaye 87-48 furent inoculés au cobaye 62-48 et les ganglions de celui-ci furent prélevés le 30 août. L'animal fut tué le 11 février 1931, en excellent état. Il présentait à la base du cou et dans le médiastin, des ganglions de la grosseur d'un pois et contenant d'assez nombreux bacilles acido-résistants. De plus, tandis que, depuis le troisième passage, il n'avait pu être décelé des bacilles dans les frottis d'organes, les frottis de foie et de rate du 62-48 en présentèrent de typiques, bien que ces organes parussent normaux.

7^e *passage*. — Il fut effectué le 30 août, avec les ganglions du cobaye précédent, dans les ganglions du cou du cobaye 91-48. Cet animal fut sacrifié le 9 février 1931 présentant une hypertrophie ganglionnaire généralisée, cinq nodules caséux dans le foie et quatre dans la rate, sans autre lésion par ailleurs (forme nodulaire de Arloing). L'examen des frottis de foie, de rate et divers groupes ganglionnaires montra des bacilles acido-résistants typiques, mais l'ensemencement sur

DEUXIÈME SÉRIE

*Filtrat de crachats bacillifères, inoculé le 26 mai 1930
sous la peau et dans les ganglions cervicaux du cobaye:*

D 78 Mort peu après l'ablation des ganglions. Autopsie négative.

Prélèvement des ganglions le
2 juin. Pas de bac. A. R.
Passage aux cobayes :

Sacrifié le 16-3-31. Gros
ganglions trachéo-bron-
chiques, sans bac. A. R.

63

49

↓
Prélèvement des ganglions le
16 juin. Pas de bac. A. R.
Passage aux cobayes :

Mort le 8-7-30. Caséum
au niveau du cou, sans
bac. A. R. Pas d'autre
lésion.

62

86

Sacrifié le 14-3-31. Au-
topsie négative.

Passage du caséum au :

↓
Prélèvement des ganglions le
24 juin. Pas de bac. A. R.
Passage au cobaye :

69 R

↓ Mort le 8-8-30. Pas de
lésion sauf un peu de
caséum au cou, avec
bac. A. R.
Passage du caséum au :

24-48

Intradermo positive le
22-1-31. Sacrifié le 17-
3-31. Hypertrophie des
ganglions médiastinaux
sans bac. A. R.

Prélèvement des ganglions le
3 juillet. L'un d'eux est ca-
séeux et contient des bac.
A. R.

Passage au cobaye :

12-48

Sacrifié le 16-3-31. Pas
de lésions. Bac. A. R.
dans les ganglions mé-
diastinaux.

17-48

Prélèvement des ganglions le
12 juillet. L'un d'eux est ca-
séeux et contient de rares
bac. A. R.

Passage au cobaye :

↓
78-48 —————> Mort le 8-9-30 de bron-
cho-pneumonie. Autop-
sie négative par ailleurs.

Prélèvement des ganglions le
31 juillet. Ganglion caséeux
avec bac. A. R.

Passage au cobaye :

↓
53-48 —————> Sacrifié le 12-3-31. Hy-
pertrophie des gan-
glions avec bac. A. R.

Prélèvement des ganglions le
30 août. Ganglions normaux.

Passage au cobaye :

↓
61-48 —————> Mort d'hémorragie le
31-8-30.

Prélèvement des ganglions le
8 septembre.

Passage au cobaye :

↓
44-48
Sacrifié le 12 mars 1931. Hy-
pertrophie ganglionnaire avec
bac. A. R.

Passage des organes et gan-
glions sous la peau du :

↓
34-23
Sacrifié le 2-2-32. Hypertro-
phie ganglionnaire avec bac.
A. R.

TABLEAU V

milieu de Petroff et pommes de terre glycéliné, ne donna pas de culture.

Des fragments de foie, de rate, contenant les nodules caséux, et des ganglions furent broyés aseptiquement, dans du sérum physiologique stérilisé, et inoculés sous la peau des cobayes 78-48 et 79-48. Le 79-48 présenta au bout de huit jours, au point d'inoculation, un gros placard induré, avec adénopathies satellites. Le placard diminua un peu par la suite, mais l'animal maigrit et mourut le 9 mars 1931, un mois après l'inoculation. A l'autopsie, on trouva, au point d'inoculation, quatre nodules caséux de la grosseur d'une noisette; à l'aine correspondante, dans l'abdomen et le médiastin, des ganglions hypertrophiés et même parfois caséux; enfin sur le foie, la rate, les reins et d'une manière discrète sur les poumons, d'assez nombreux tubercules dont quelques-uns également caséifiés. Le poumon était le siège, en outre, de foyers de broncho-pneumonie intercurrente, ayant vraisemblablement hâté la mort de l'animal.

De nombreux prélèvements furentensemencés, sans résultat, sur divers milieux et notamment sur milieux de Pétroff, de Sauton et sur pommes de terre glycélinées. Mais les frottis de diverses lésions montrèrent de nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants.

L'examen histologique du foie et de la rate peut se résumer ainsi : au sein de zones importantes de parenchyme à peu près normal, on trouve de nombreuses plages arrondies, présentant, au centre, un amas confus de cellules dégénérées à noyau encore colorable et, à la périphérie, de nombreuses cellules mononucléaires, polyédriques ou arrondies, le tout donnant l'aspect d'une lésion tuberculeuse; on a presque des figures en médaillon. Le foie contient aussi de très nombreux foyers caséux caractéristiques (Professeur Dubreuil).

Le 79-48 qui avait été inoculé avec les mêmes fragments d'organes (cobaye 91-48) fut sacrifié en parfait état, le lendemain de la mort du 78-48. Tandis que celui-ci présentait des lésions de tuberculose classique, sans chancre d'inoculation

toutefois, le 78-48 ne présentait, lui, que de l'hypertrophie ganglionnaire généralisée avec présence de bacilles de Koch. Ceux-ci pouvaient être constatés également, il est vrai, dans les frottis des divers organes.

En résumé ont vit apparaître, dans cette série, une forme caséuse simple (non transmissible) et une forme nodulaire au deuxième passage. Puis, après une sorte d'éclipse aux troisième, quatrième et cinquième passages, qui ne déterminèrent que des formes ganglionnaires latentes avec présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions seulement, l'infection tendit à s'étendre. Elle atteignit les divers organes (présence de bacilles A. R.) sans provoquer tout d'abord de lésions apparentes (sixième passage), puis en déterminant ultérieurement (septième passage) des nodules tuberculeux, transmissibles, mais d'une manière non régulière (huitième passage).

DEUXIÈME SÉRIE. — Le 15 mai 1930, on recueille dans deux flacons bouchés à l'émeri, des crachats très bacillifères, qu'on laisse ainsi à l'étuve à 37° jusqu'au 24 mai. On filtre d'abord sur papier, puis sur bougie Chamberland L 3 neuve, à une pression de moins trente centimètres de mercure. On recueille le filtrat écoulé pendant les vingt-cinq premières minutes et on l'ensemence sur les divers milieux en aérobiose et anaérobiose, ainsi que sur milieu de Sauton, sur bouillon glycérimé et sur pommes de terre glycérimées. Aucune culture n'apparaît. Le filtrat ne contient également aucun germe à l'examen direct.

Le 26 mai 1930, on inocule 1 cc. de ce filtrat dans les ganglions du cou et 3 cc. sous la peau de quatre cobayes, dont trois serviront de point de départ pour la série quatre; et un le D 78, constitue la tête de file de cette série. Le 2 juin, prélèvement des ganglions. Examen direct négatif. L'animal meurt peu après : autopsie négative.

2^e passage. — Le 2 juin, inoculation intraganglionnaire et

sous-cutanée des ganglions du D 78 aux cobayes 63 et 49, dont les ganglions, d'apparence normale, sont à leur tour prélevés le 16 juin. Examen direct négatif. Le 63 est sacrifié le 16 mars 1931, en parfait état. A l'autopsie on ne trouve que de gros ganglions trachéo-bronchiques, au sein desquels on ne peut voir de bacilles acido-résistants. Le 49, après une longue survie, est utilisé pour les expériences d'immunisation.

3° *passage*. — Le 16 juin, inoculation des ganglions des animaux précédents aux cobayes 62 et 86 dont les ganglions macroscopiquement normaux sont prélevés le 24 juin. Examen direct négatif. Le 62 meurt le 8 juillet 1930, présentant au niveau du cou, une masse caséuse non fistulisée, sans autre lésion. L'ensemencement et l'examen direct de ce caséum restent négatifs. Il est inoculé presque en entier sous la peau du cobaye 24-48 qui le résorbe complètement. Sacrifié 252 jours après en parfait état (le 17 mars 1931) on ne trouve à l'autopsie qu'une hypertrophie des ganglions médiastinaux, mais on ne put déceler de bacilles à leur niveau. Par contre le 22 janvier 1931, une intradermo-réaction, pratiquée chez l'animal, avec de la tuberculine brute diluée au 1/50 avait été nettement positive (œdème de trois à quatre millimètres de diamètre, apparaissant le deuxième jour et persistant quarante-huit heures). Le 86 fut sacrifié le 14 mars 1931, en parfait état. Autopsie négative.

4° *passage*. — Le 24 juin 1930, inoculation des ganglions des cobayes 62 et 86 au cobaye 69 R. Prélèvement des ganglions de ce dernier (tout à fait normaux) le 3 juillet 1930. Le 69 R meurt le 8 août. L'autopsie ne révèle qu'un petit nodule de caséum au niveau du cou. Nous n'avons d'abord pas vu de bacilles dans ce caséum, ainsi que nous l'avons publié. Mais les examens répétés depuis nous ont permis d'en déceler, ainsi d'ailleurs que dans la rate. Le caséum fut inoculé en entier au cobaye 12-48 qui fut sacrifié, en parfait état, le 16 mars 1931. Il ne présentait qu'une hypertrophie des ganglions médiastinaux avec présence de bacilles acido-résistants typiques.

5^e *passage*. — Le 3 juillet 1930, passage des ganglions du 69 R au cobaye 17-48. Le 12 juillet prélèvement des ganglions du cou. L'un d'eux contient un tout petit peu de caséum, à l'examen duquel on a trouvé cinq à six bacilles acido-résistants typiques. Le 69 R meurt le lendemain de l'ablation des ganglions. Autopsie négative.

6^e *passage*. — Le 12 juillet inoculation des ganglions du 17-48 au 70-48 et prélèvement des ganglions de ce dernier le 31 juillet 1930. On trouve encore une petite masse caséuse intraganglionnaire avec présence de rares bacilles acido-résistants. Le 70-48 meurt de broncho-pneumonie le 3 septembre. Autopsie négative par ailleurs.

7^e *passage*. — Le 31 juillet 1930, passage de ganglions du 70-48 au cobaye 53-48. Prélèvement des ganglions chez ce dernier le 30 août. Ces ganglions sont, cette fois, d'aspect normal, à peine augmentés de volume. Le cobaye est sacrifié le 12 mars 1931, en parfait état. Autopsie négative, sauf une hypertrophie ganglionnaire généralisée, avec bacilles acido-résistants.

8^e *passage*. — Le 30 août, inoculation des ganglions du 53-48 au 61-48. Ablation des ganglions cervicaux le 8 septembre 1930. L'animal meurt le même jour d'hémorragie.

9^e *passage*. — Cobaye 44-48 inoculé le 8 septembre avec les ganglions du 61-48. Sacrifié le 12 mars 1931, très bien portant. On trouve, à l'autopsie, une hypertrophie ganglionnaire généralisée avec présence de bacilles acido-résistants, sans lésions d'organes.

10^e *passage*. — Des fragments de foie, de rate et quelques ganglions du cobaye 44-48 sont broyés, émulsionnés dans du sérum physiologique et inoculés sous la peau du cobaye 34-23 le 12 mars 1931. Cet animal fut sacrifié le 2 février 1932. Autopsie : légère hypertrophie des ganglions cervicaux et trachéo-bronchiques, avec présence de rares bacilles acido-résistants.

En résumé, la transmission s'est effectuée, dans cette série, sous la forme d'une infection latente, avec légère hypertrophie ganglionnaire ; mais aux troisième, quatrième, cinquième et sixième passages, est apparu un peu de caséum. Ce caséum, inoculé sous la peau d'autres cobayes, fut résorbé. C'est ce qu'avec M. E. Aubertin, nous avons appelé « la forme caséuse abortive ». La présence presque constante de bacilles acido-résistants au sein de ces caséums témoigne de leur nature spécifique.

TROISIÈME SÉRIE. — On utilise le filtrat de crachats qui a déjà servi dans la deuxième série, mais après l'avoir laissé pendant vingt jours dans une armoire.

1^{er} passage. — Le 14 juin 1930, on inocule 1 cc. 5 du filtrat dans les ganglions du cou et 3 cc. sous la peau des cobayes D 99, D 85, D 94 et D 82. Les ganglions inoculés sont prélevés le 21 juin 1930. Examen direct négatif. Le cobaye D 99 meurt cachectique, le 7 mars 1931. Autopsie négative. On trouve cependant des bacilles acido-résistants dans les frottis de ganglions trachéo-bronchiques. Le D 94 est sacrifié le 26 février 1931, étant en bon état et ne présentant qu'une légère hypertrophie des ganglions, surtout marquée dans le médiastin, sans bacilles acido-résistants décelables. Le D 82 est sacrifié le 7 mars 1931, très maigre. On trouve, à l'autopsie, une hypertrophie ganglionnaire généralisée, avec présence de bacilles acido-résistants dans tous les ganglions. L'examen des organes reste négatif. Le D 85 enfin, étant en bon état au bout de plusieurs mois, est utilisé pour d'autres recherches.

2^e passage. — Le 21 juin 1930, on inocule les ganglions cervicaux des quatre cobayes précédents dans les ganglions et sous la peau des cobayes D 4, D 30 et D 24. Ces ganglions, d'aspect normal, sont extirpés, à leur tour, le 28 juin 1930. Le D 4 et le D 30 disparaissent ultérieurement. Le D 24 meurt de broncho-pneumonie le 16 décembre 1930, cent-dix-huit jours après l'inoculation. En dehors des lésions pulmonaires,

on trouve une hypertrophie ganglionnaire généralisée mais peu marquée. Au niveau du cou existe un ganglion caséux de la grosseur d'un pois. On trouve, dans les frottis ganglionnaires, de rares formes bacillaires, acido-résistantes. Le ganglion caséux est inoculé sous la peau du flanc de deux cobayes, le 20-48 et le 84-48. Le 20-48 meurt dix jours après de broncho-pneumonie. On ne trouve aucun bacille dans les frottis de ses ganglions, d'aspect normal d'ailleurs. Le 84-48 meurt le 12 janvier 1931 présentant, au point d'inoculation, une ulcération, à proximité sous la peau un peu de caséum et dans l'aîne correspondante deux gros ganglions. Les ganglions trachéo-bronchiques sont également augmentés de volume. Par ailleurs on ne trouve aucune lésion. Les frottis permettent de déceler quelques bacilles acido-résistants typiques. Les parois du chancre sont alors broyées, émulsionnées dans du sérum physiologique et inoculées sous la peau du cobaye D 69 qui meurt de broncho-pneumonie trois semaines après, cachectique. Sous la peau au point d'inoculation on trouve une masse caséuse, grosse comme une noisette. Par ailleurs, on ne note qu'une hypertrophie ganglionnaire, surtout marquée dans le médiastin. Sur les frottis on décele des bacilles acido-résistants absolument typiques.

3^e *passage*. — Le 28 juin 1930, les ganglions extirpés aux cobayes D 4, D 30 et D 24 furent inoculés dans les ganglions et sous la peau des cobayes D 8 et D 92. Prélèvement des ganglions de ces derniers le 10 juillet 1930. Le D 8 est sacrifié, en parfait état, le 12 février 1931, 227 jours après l'inoculation. Autopsie négative. Il n'existe qu'une légère hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques, sur les frottis desquels on note l'existence de bacilles acido-résistants. Le D 92 meurt de broncho-pneumonie, le 10 mars 1931, dans un état de maigreur prononcée. Il présente de l'hypertrophie ganglionnaire modérée. Sur les frottis des ganglions trachéo-bronchiques, on trouve de rares bacilles.

4^e *passage*. — Le 10 juillet 1930, on inocule les ganglions

des cobayes D 8 et D 92 dans les ganglions et sous la peau du 75-48. Prélèvements ganglionnaires le 21 juillet. Le 75-48 est sacrifié, en très bon état, le 7 mars 1931, 240 jours après l'inoculation. A l'autopsie on ne note que de l'hypertrophie des ganglions mésentériques et surtout trachéo-bronchiques, avec présence de bacilles acido-résistants sur tous les frottis ganglionnaires.

5^e *passage*. — Le 21 juillet 1930, passage des ganglions du 75-48 au 97-48, dont les ganglions sont extirpés le 31 juillet. Le 97-48 disparaît ultérieurement.

6^e *passage*. — Le 31 juillet, inoculation des ganglions du cobaye 97-48 dans les ganglions du cou et sous la peau du cobaye 35-48. Prélèvement des ganglions cervicaux de ce dernier le 30 août 1930. Le 35-48 est sacrifié le 26 février 1931 (210 jours après l'inoculation) ; il est très amaigri. A l'autopsie, on trouve cinq à six ganglions mésentériques qui se révèlent caséux à la coupe. La rate, un peu hypertrophiée, présente à la coupe des granulations. Les ganglions trachéo-bronchiques sont un peu augmentés de volume. On ne note aucune lésion par ailleurs. L'examen des frottis met en évidence des bacilles acido-résistants, tout à fait typiques, dans les ganglions mésentériques et dans la rate. Les coupes de ces derniers montrent des ganglions entièrement caséux tout à fait classiques (Professeur Dubreuil). Les ganglions caséux du 35-48 sont inoculés sous la peau d'un cobaye 8-48 qui est sacrifié en bon état, le 21 avril 1931. Dans la note relative à ces expériences, que nous avons fait paraître à la Société de Biologie, le 22 mai 1930, avec M. E. Aubertin, nous avons commis une erreur de numéro en disant que cet animal était atteint de lésions tuberculeuses de la rate. En réalité ce cobaye ne présentait qu'une hypertrophie modérée des ganglions mésentériques et trachéo-bronchiques sans autre lésion par ailleurs. Il ne fut pas possible d'ailleurs de déceler de bacilles sur les frottis de ganglions et d'organes. Le produit de broyage des quatre cinquièmes de la rate et de plusieurs ganglions fut

inoculé sous la peau du cobaye 46-23, qui, sacrifié le 29 janvier 1932, en parfait état, ne présentait aucune lésion.

7^e passage. — Le 30 août 1930, les ganglions du 35-48 sont inoculés au cobaye 14-48. Prélèvement des ganglions de ce dernier le 8 septembre. Le 14-48 meurt le jour même de l'intervention (hémorragie).

8^e passage. — Le 8 septembre 1930, les ganglions du 14-48 sont inoculés dans les ganglions et sous la peau du cobaye 95-48. Celui-ci est sacrifié le 7 mars 1931, 180 jours après l'inoculation. Il est cachectique et présente une hypertrophie ganglionnaire généralisée très marquée, sans autre lésion. Les frottis de ganglions montrent des bacilles acido-résistants très typiques.

9^e passage. — Des ganglions et un fragment de rate du 95-48 furent inoculés le 7 mars 1931 sous la peau du cobaye 5-23, qui fut sacrifié le 29 janvier 1932, en parfait état. L'autopsie fut complètement négative. On ne trouva pas de bacilles dans les organes.

En résumé, l'infection due aux éléments filtrables du virus tuberculeux se transmet, dans cette série, sous la forme ganglionnaire latente, déterminant cependant parfois des formes cachectisantes et, aussi à deux moments, des adénopathies et des nodules caséux. Pourtant, après cette période de récupération momentanée du pouvoir nosogène, les éléments filtrables reprennent leur faible virulence initiale. Les lésions caséuses et nodulaires elles-mêmes, inoculées à d'autres cobayes, ne se montrent pas toujours transmissibles.

QUATRIÈME SÉRIE. — On utilise le filtrat de crachats bacillifères qui a déjà servi aux séries deuxième et troisième. °

1^{er} passage. — Le 26 mai 1930, on inocule un centimètre cube et demi, dans les ganglions du cou et trois centicubes sous la peau du filtrat ci-dessus aux cobayes D 19, D 13 et

TROISIÈME SÉRIE

*Filtrat de crachats, inoculé le 14 juin 1930
sous la peau et dans les ganglions carotidiens des cobayes :*

Mort le 7-3-31. Cachect.
Bac. A. R. in gangl. D 99
trach. bron.

D 94 Sacrifié le 26-2-31.
Pas de bac. A. R.

Sacrifié le 7-3-31. Ca-
D 82 chectique. Hypertroph.
gangl. Bac. A. R.

Prélèvement des ganglions le
21 juin. Pas de bac. A. R.
Passage aux :

Mort le 16-12-30. Bron-
cho-pneumon. Hypert.
gangl. Au cou caséum
avec bac. A. R.
Inoculé aux :

D 30

D 4

Prélèvement des ganglions le
28 juin. Rares bac. A. R.
Passage aux :

Sacrifié le
12-2-31. Hy-
pertr. gangl.
et bac. A. R.

Mort le 10-3-31. Cachec-
tique. Hypertroph. gangl.
avec bac. A. R.

Prélèvement des ganglions le
10 juillet. Pas de bac. A. R.
Passage au :

20-48 84-48
Mort 22-2-31 Mort 12-1-31
Bron. - pn. Chancre et
Pas de bac. abcès cas.
A. R. au point
d'in. Adén.
Bac. A. R.
Passage au :

75-48 → Sacrifié le 7-3-31. Hy-
pertr. gangl. avec bac.
A. R.

Prélèvement des ganglions le
21 juillet. Pas de bac. A. R.
Passage au :

97-48 Pas d'autopsie.

31 juillet. Pas de bac. A. R.
Passage au :

Sacrifié le 25-2-31. Cachexie. Gangl. mésent. caséux avec bac. A. R.
Passage au:

35-48

Prélèvement des ganglions le
30 août. Pas de bac. A. R.
Passage au :
14-48 Mort d'hémorragie.

14-48 Mort d'hémorragie.

Prélevement des ganglions le
8 septembre. Pas de bac. A. R.
Passage au :

8-48
Sacrifié le
21-4-31. Pas
de lésions,
pas de bac.
A. R.
Passage au:

95-48

Sacré le 7-3-31. Cachectique. Hypertrophie des gangl. avec bac. A. R.
 Passage des ganglions et de la rate au :

5-23

Sacrifié le 29-1-32. Autopsie négative. Pas de bac. A. R.

46-23
Sacrifié le
29-1-32. Pas
de lésions.

TABLEAU VI

Mort en trois sem. Cachect. Caséum au point d'inoc. Quelques bac. A. R.

D 20. Prélèvement des ganglions cervicaux de ces trois animaux le 12 juin. Le D 19 meurt de broncho-pneumonie le 19 février 1931, 269 jours après l'inoculation. Animal cachectique. Pas d'hypertrophie notable des ganglions ; les organes sont normaux. Les frottis ne permettent pas de déceler de bacilles. Le D 13 est utilisé pour d'autres recherches. Le D 20 met bas le 22 janvier 1931 : trois petits. L'un meurt quelques heures après la naissance, présentant dans les frottis de poumons quelques rares bacilles acido-résistants typiques. Une partie de son foie et de ses poumons est broyée et inoculée sous la peau du cobaye 3-48. Celui-ci, sacrifié ultérieurement, ne présentait rien d'anormal. Un autre rejeton du D 20 est mort le 10 février 1931 ; l'autopsie n'a pas été faite. Le troisième rejeton enfin meurt le 21 février 1931, cachectique, présentant à l'autopsie une légère hypertrophie du système ganglionnaire, dans les frottis duquel on ne put mettre cependant en évidence aucune forme bacillaire, malgré une heure de recherches. Les ganglions de ce troisième rejeton furent prélevés aseptiquement, broyés et inoculés sous la peau du cobaye 16-48, qui, sacrifié longtemps après, ne montra aucune lésion.

Le cobaye D 20 fut sacrifié le 28 février 1931, 278 jours après l'inoculation. On ne trouva, à l'autopsie, aucune lésion des viscères, mais une hypertrophie ganglionnaire généralisée. Les frottis ont révélé la présence de bacilles acido-résistants dans les divers ganglions et dans la rate (pourtant histologiquement normale).

2^e passage. — Le 12 juin 1930, on inocule les ganglions des cobayes D 19, D 13 et D 20 aux cobayes D 9, D 2 et D 35. Prélèvement des ganglions le 19 juin. Le D 9 meurt le 21 août 1930, 70 jours après l'inoculation. Animal cachectique, chute des poils accusée. Autopsie négative ; il n'y a même pas d'hypertrophie ganglionnaire apparente. Sur les frottis de poumons on trouve cependant quelques rares bacilles acido-résistants. Le D 2 disparaît par la suite. Le D 35 meurt de broncho-

pneumonie le 8 novembre 1930, 150 jours après l'inoculation. L'animal est cachectique et a perdu ses poils. A l'autopsie, en dehors des lésions pulmonaires, on ne note qu'une légère hypertrophie ganglionnaire, avec présence de bacilles acido-alcool-résistants longs et granuleux, dans les frottis des ganglions et de la rate.

3^e *passage*. — Le 19 juin 1930, passage des ganglions des cobayes D 9, D 2 et D 35 aux cobayes D 97 et D 26. Prélèvement des ganglions cervicaux de ces derniers le 27 juin. Le D 97 meurt le 28 juillet 1930, de péritonite par étranglement et perforation d'une anse intestinale grêle, dans la région cœliaque. Autopsie négative. Aucun frottis n'est fait.

Le D 26 est sacrifié en très bon état le 6 mars 1931, 260 jours après l'inoculation. On ne trouve, à l'autopsie, qu'une légère hypertrophie des ganglions médiastinaux. Les frottis de ganglions, de foie, de rate et de poumons ne permettent pas de déceler de bacilles acido-résistants.

4^e *passage*. — Le 27 juin 1930, on inocule les ganglions des cobayes D 97 et D 26 aux cobayes 43-48 et 21-48. Prélèvement des ganglions cervicaux le 8 juillet 1930. Le 43-48 meurt le 8 juillet 1930. L'autopsie est négative. Après quarante minutes de recherches, on ne note aucun bacille sur les frottis. Le 21-48 meurt le 28 octobre 1930, 123 jours après l'inoculation. L'autopsie est négative, si ce n'est la présence d'un ganglion hypertrophié au niveau du cou. Pas de bacilles décelés.

5^e *passage*. — Le 8 juillet 1930, passage des ganglions des cobayes 43-48 et 21-48 au 38-48. Lors du prélèvement des ganglions cervicaux, le 16 juillet, on trouve au niveau du cou un petit abcès caséeux fistulisé. Les frottis des ganglions carotidiens révèlent la présence de bacilles acido-résistants rares mais typiques. L'animal meurt d'hémorragie peu après le prélèvement. Autopsie négative.

6^e *passage*. — Le 16 juillet 1930, on inocule les ganglions du 38-48 au 2-48. Prélèvement ganglionnaire le 31 juillet. Le

QUATRIÈME SÉRIE

*Filtrat de crachats bacillifères, inoculé le 26 mai 1930
dans les ganglions cervicaux des cobayes :*

Mort le 19-2-31. Cachectique. Broncho-pneum. Autopsie négative. Pas de bac. A. R.	D 19 ↓	D 13 ↓	D 20 ↓	Sacrifié le 28-2-31. Hypertrophie des ganglions avec bac. A. R. ainsi que dans la rate.
	Prélèvement des ganglions le 12 juin. Passage aux cobayes :			
Mort le 21-8-31. Cachectique. Bac. A. R. dans les poumons.	D 9 ↓	D 2 ↓	D 35 ↓	Mort le 8-11-30. Cachectique. Légère hypertrophie des ganglions avec bac. A. R.
	Prélèvement des ganglions le 19 juin. Passage aux cobayes :			
Sacrifié le 6-3-31. Légère hypertrophie ganglionnaire. Pas de bac. A. R.	D 26 ↓		D 97 ↓	Mort le 28-7-30 de péritonite.
	Prélèvement des ganglions le 27 juin. Passage aux cobayes :			
Mort le 28-10-30. Ganglion hypertrophié au cou. Pas de bac. A. R.	21-48 ↓		43-48 ↓	Mort le 8-7-30. Pas de lésion. Pas de bac. A. R.
	Prélèvement des ganglions le 8 juillet. Passage aux cobayes :			

Mort d'hémorragie le 16

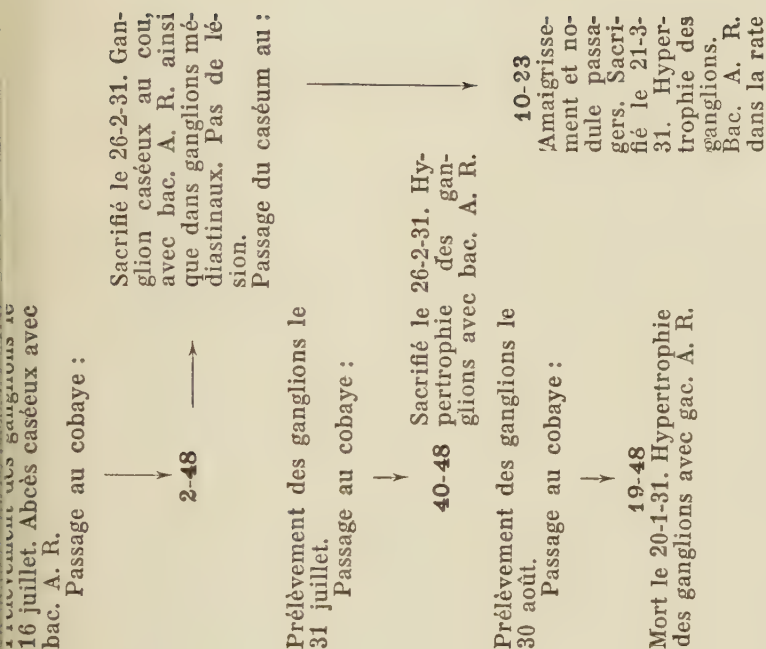


TABLEAU VII

2-48 est sacrifié, en très bon état, le 26 février 1931, 225 jours après l'inoculation. On ne trouve à l'autopsie aucune lésion, si ce n'est, à la base du cou, un ganglion gros comme une noisette, dur et contenant du caséum. Les ganglions médiastinaux sont aussi un peu hypertrophiés. Les examens des frottis de foie et de poumons sont négatifs. Par contre, dans le ganglion caséux et les ganglions trachéo-bronchiques, on trouve des bac. acido-résistants très nets. Dans la rate on peut également en déceler un caractéristique. Le ganglion caséux de ce cobaye est inoculé sous la peau du flanc du cobaye 10-23 qui présente bientôt un gros nodule empâté au point d'inoculation et qui maigrit considérablement, pendant trois semaines. Puis il reprend du poids tandis que le nodule se résorbe. L'animal est sacrifié en très bon état le 21 mars 1931. A l'autopsie, on trouve une hypertrophie marquée de tous les ganglions, surtout des ganglions médiastinaux ; les organes sont normaux. L'examen des frottis n'a permis de voir qu'un élément bacillaire acido-résistant, d'ailleurs très net, dans la rate.

7^e passage. — Le 31 juillet 1930, on inocule les ganglions cervicaux du 2-48 dans les ganglions cervicaux et sous la peau du cobaye 40-48. Prélèvement ganglionnaire le 30 août 1930. Le 40-48 est sacrifié, en bon état, le 26 février 1931, 210 jours après l'inoculation. A l'autopsie, on ne note qu'une légère hypertrophie du système ganglionnaire. L'examen des frottis d'organes et de ganglions, prolongé pendant quarante-cinq minutes à une heure par frottis, montre de très rares bacilles acido-résistants dans les ganglions trachéo-bronchiques, dans un ganglion mésentérique et dans le foie.

8^e passage. — Le 30 août 1930, passage des ganglions du 40-48 dans les ganglions et sous la peau du 19-48. L'animal meurt le 20 janvier 1931, 143 jours après l'inoculation. On trouve à l'autopsie une hypertrophie marquée de tous les ganglions, avec présence d'assez nombreux bacilles acido-résistants dans presque tous les frottis ganglionnaires. On n'en décèle aucun, par contre, dans les frottis d'organes.

En résumé, on vit, dans cette série, l'infection se transmettre régulièrement, en déterminant tantôt des formes cachectisantes, tantôt des formes latentes, le plus souvent, avec adénopathies et présence de bacilles acido-résistants. Au sixième passage, apparut de plus, d'une façon transitoire, une forme caséreuse, qui, transmise à un autre cobaye par voie sous-cutanée, détermina un amaigrissement et une tuméfaction locale, passagers l'un et l'autre. Sacrifié au bout de plusieurs mois cet animal ne présenta aucune lésion (forme abortive).

TREIZIÈME SÉRIE. — Le 25 mars 1931, meurt un enfant, âgé de quatorze jours, dont la mère est morte la veille (treize jours après son accouchement) de tuberculose aiguë, avec grosses lésions pulmonaires constatées à l'autopsie (Docteur Bourcier). L'enfant est resté auprès du lit de sa mère pendant onze jours, mais n'a jamais été mis au sein. La mère, très fatiguée, n'a d'ailleurs pu s'occuper de son enfant.

A l'autopsie de ce dernier, on trouve une tuberculose généralisée, dont l'évolution a été véritablement foudroyante. Le foie et la rate sont énormes et bourrés de tubercules ; les poumons sont indurés et marbrés de lésions caséuses étendues ; les ganglions trachéo-bronchiques et mésentériques sont gros et caséux. Les frottis des divers organes montrent des bacilles de Koch, en assez petit nombre d'ailleurs.

Six grammes de foie, six grammes de rate, six grammes de poumons et six grammes de ganglions sont prélevés aseptiquement et broyés au broyeur Latapie. On recueille sept grammes de pulpe qu'on dilue dans cent-soixante centicubes d'eau physiologique. L'émulsion est longuement agitée dans un flacon avec perles de verre. Une partie est filtrée sur papier, puis sur bougie Chamberland L 3 neuve et vérifiée. La filtration est effectuée sous une pression de moins quarante centimètres de mercure. Le filtrat est ensemencé en aérobiose et anaérobiose dans les milieux usuels, ainsi que sur milieux de Petroff, de Sauton et sur pommes de terre glycinées. Dans aucun cas on ne note de culture.

On prend deux lots de cobayes : à l'un est inoculée l'émulsion d'organes non filtrée, à l'autre est injecté le filtrat.

PREMIER LOT. — *Transmission de l'émulsion non filtrée.* Le 27 mars 1931, on inocule sous la peau des cobayes 44-38 et 12-23 deux centicubes d'émulsion d'organes non filtrée. Chacun de ces deux animaux constitue la tête de file d'une série de plusieurs passages.

Première série. — Le cobaye 44-38 meurt le 22 juin 1931 (57 jours après l'inoculation) de tuberculose généralisée avec chancre d'inoculation. Les frottis fourmillent de bacilles de Koch.

Une émulsion d'organes du 44-38 est inoculée sous la peau du 4-41 qui meurt le 22 juillet 1931, en trente jours, de tuberculose généralisée avec chancre d'inoculation : nombreux bacilles tuberculeux sur les frottis.

La moitié de la rate de cet animal est inoculée au cobaye 42-13, qui meurt le 23 septembre 1931, en deux mois, avec des lésions généralisées et chancre d'inoculation. Très nombreux bacilles dans tous les organes.

La moitié de la rate est inoculée sous la peau du cobaye 4-3 qui meurt dans les mêmes conditions en un mois et demi.

Deuxième série. — Le cobaye 12-23 meurt le 29 juillet 1931, en quatre mois : tuberculose généralisée, avec chancre d'inoculation et bacilles dans tous les organes.

La moitié de la rate est inoculée au 10-38 qui meurt le 14 octobre, en deux mois et demi, de tuberculose généralisée avec chancre d'inoculation ; bacilles dans tous les organes.

La moitié de la rate est inoculée au 4-29 qui meurt le 30 janvier 1932 en trois mois et demi : tuberculose classique.

DEUXIÈME LOT. — *Transmission de l'émulsion filtrée.* Le 27 mars 1931, on inocule deux centicubes de filtrat, sur bougie, de l'émulsion d'organes précédente sous la peau de trois cobayes : 82-23, 1-23 et 12-38.

Le 82-23 est sacrifié le 16 mars 1932, en très bon état. Autopsie négative ; pas de bacilles dans les organes. Les deux

autres animaux constituent la tête de file d'une série de plusieurs passages.

Première série. — Le cobaye 12-38 meurt cachectique le 7 mai 1931 (41 jours après l'inoculation). Autopsie : légère hypertrophie ganglionnaire. Les frottis ne montrent pas de bacilles acido-résistants mais seulement des granulations acido-résistantes.

Des fragments d'organes et de ganglions sont inoculés sous la peau du 5-37. Celui-ci meurt le 26 mai 1931. On trouve à l'autopsie une petite masse de caséum de la grosseur d'un pois au point d'inoculation et, dans la région correspondante, un ganglion de la même grosseur. Tous les ganglions sont d'ailleurs augmentés de volume. Les frottis de caséum montrent des bacilles acido-résistants ainsi que de nombreuses granulations également acido-résistantes. Dans la rate on peut voir aussi un bacille typique.

Le caséum, des fragments de foie, de rate, de poumons et des ganglions sont inoculés sous la peau de deux cobayes les 12-37 et 61-37. Le 12-37 est sacrifié le 16 mars 1932, en parfait état. Il ne présentait qu'une hypertrophie accentuée des ganglions médiastinaux sans bacilles décelables. Le 61-37 meurt le 29 juin 1931, en assez bon état. L'autopsie ne montre qu'une hypertrophie ganglionnaire généralisée, surtout marquée au niveau des ganglions mésentériques et trachéo-bronchiques. On ne peut pas déceler de bacilles dans les frottis. Cependant le 11 juin 1931, l'animal avait présenté une intradermo-réaction à la tuberculine au 1/25 positive.

Une partie de la rate et les divers ganglions du 61-37 sont inoculés sous la peau du 55-23. Cet animal est sacrifié le 15 mars 1932, assez maigre. Autopsie : légère hypertrophie des ganglions. Pas de bacilles décelés.

Deuxième série. — Le cobaye 1-23 meurt cachectique le 17 avril 1931. Autopsie négative. Sur les frottis de ganglions on ne trouve que quelques rares formes bacillaires douteuses.

Des fragments d'organes et des ganglions sont inoculés sous

la peau du cobaye 42-23 qui meurt le 9 mai 1931 cachectique (trois semaines après l'inoculation). L'autopsie ne montre que de l'hypertrophie généralisée du système lymphatique. Dans les frottis de ganglions on trouve quelques rares formes bacillaires acido-résistantes.

La moitié de la rate, un fragment de foie et un ganglion sont inoculés sous la peau du cobaye 67-37 qui est sacrifié le 16 mars 1932, en très bon état. Autopsie négative. Pas de bacilles dans les frottis d'organes.

En résumé, une émulsion d'organes de nourrisson, mort quatorze jours après sa naissance, de tuberculose foudroyante, est partagée en deux parties. L'une est injectée, sans être filtrée, sous la peau de deux séries de cobayes et détermine en un à trois mois une tuberculose généralisée, mortelle, régulièrement transmissible en série. L'autre, filtrée sur bougie Chamberland L 3, est inoculée sous la peau de deux autres séries d'animaux. Dans l'une d'elles, elle ne détermine aucune lésion si ce n'est une simple hypertrophie des ganglions, mais provoque une infection cachectisante qui s'éteint au troisième passage. Dans l'autre série, après une infection cachectisante au premier passage, on voit apparaître, au deuxième passage, une forme caséuse qui, transmise, avorte aussitôt, pour faire place à une forme latente.

Une telle observation est intéressante en ce qu'elle montre que la récupération du pouvoir nosogène et caséogène et l'exaltation de virulence des éléments filtrables du virus tuberculeux n'est pas uniquement fonction de la virulence de la souche dont ils proviennent, puisque nous sommes partis d'une souche cliniquement et expérimentalement très pathogène et que, cependant, l'infection provoquée semble avoir avorté assez vite.

Le 27 mars 1931, on a inoculé à deux lots de cobayes une émulsion respectivement filtrée et non filtrée d'organes d'un nourrisson mort de tuberculose aiguë, soit :

2 cc. de l'émulsion d'organes aux :		2 cc. du filtrat de cette émulsion sous la peau des :	
44-38 Mort en 57 jours de tuberculose classique à bac. A. R. Passage au : ↓ 4-41 Mort en 30 jours de tuberculose classique à bac. A. R. Passage au : ↓ 42-13 Mort en 2 mois de tuberculose classique à bac. A. R. Passage au : ↓ 4-3 Mort en 1 mois 1/2 de tuberculose classique à bac. A. R.	12-23 Mort en 4 mois de tuberculose classique, à bac. A. R. Passage au : ↓ 10-38 Mort en 2 mois 1/2 de tuberculose classique à bac. A. R. Passage au : ↓ 4-29 Mort en 3 mois de tuberculose classique à bac. A. R.	12-38 Mort en 41 jours, cachectique. Pas de lésions. Granul. A. R. dans les ganglions hypertrophiés. Passage au : ↓ 5-37 Mort en 3 semaines. Caséum au point d'inocul. Bac. A. R. dans le caséum, les ganglions et dans la rate. Passage aux : ↓ 12-37 Sacrifié le 16-3-32. Hypertroph. gangl. sans bac. A. R.	82-23 Sacrifié le 16-3-32. Autopsie négative. Pas de bac. A. R. 1-23 Mort en 3 semaines. Cachectique. Bac. A. R. douteux dans les gangl. Passage au : ↓ 42-23 Mort en 3 semaines. Cachectique. Hypertroph. gangl. Rares bac. A. R. dans les ganglions. Passage au : ↓ 67-37 Sacrifié 11 mois après l'inocul. Pas de lésions, pas de bac. A. R.
		61-37 Intradermo. posit. le 11 juin. Mort un mois après l'inocul. Hypertroph. gangl. sans bac. A. R. Passage au : ↓ 55-23 Sacrifié 8 mois après l'inocul. Hypertroph. gangl. sans bac. A. R.	

TABLEAU VIII

V. — Expériences de transmission dans lesquelles les éléments tuberculeux filtrables provoquent rapidement des lésions tuberculeuses, transmissibles en série

Dans les recherches précédentes, le pouvoir nosogène et caséogène des éléments tuberculeux filtrables n'est apparu que d'une manière épisodique et les lésions produites se sont résorbées très souvent.

Dans les expériences suivantes, se rangent au contraire quelques faits de transmission, rares d'ailleurs, où des lésions rappelant la tuberculose classique se sont rapidement constituées et sont devenues de plus en plus typiques au cours des passages successifs. Ainsi en fut-il dans nos neuvième et quatorzième séries.

NEUVIÈME SÉRIE. — Nous sommes partis de voiles de un mois sur milieu de Sauton d'une souche de bacilles tuberculeux très virulents qui fut isolée récemment par nous de crachats tuberculeux. Après décantation du liquide de culture, les voiles ont été émulsionnés dans 150 cc. de sérum physiologique stérilisé, en présence de perles de verre, puis laissés à la glacière pendant trois jours, ensuite filtrés sur bougie Chamberland L 3 neuve et vérifiée, sous une pression de moins trente centimètres de mercure. Les quatre-vingts premiers centicubes, écoulés en quinze minutes, furent seuls recueillis. Les ensemencements de contrôle, en aérobiose et anaérobiose, ainsi que sur milieux spéciaux (Sauton, Lœwenstein, Petroff, pommes de terre glycélinées) restèrent négatifs. L'examen direct, après centrifugation prolongée, fut également négatif.

Le 11 avril 1932, on inocula 1 cc. de ce filtrat dans les ganglions du cou et 4 cc. sous la peau du flanc de deux cobayes,

48-53 et 4-89 d'une part ; d'autre part, 10 cc. du même filtrat dans le péritoine du cobaye 48-99 à titre de contrôle.

Le 48-99 fut sacrifié le 2 juillet 1932, en excellent état. L'autopsie fut entièrement négative. L'ensemencement sur milieu de Lœwenstein et sur divers milieux spéciaux et l'examen direct prolongé des organes furent également négatifs.

Le 12 mai 1932, on préleva les ganglions du cou des cobayes 48-53 et 4-89, dans le but de commencer une série de passages intraganglionnaires. Ces ganglions étaient d'apparence normale. Une partie fut examinée au Ziehl-Neelsen, mais on ne put déceler aucun germe. Une autre partie broyée avec du sable fin, fut ensemencée sur milieu de Lœwenstein, sans résultat. Une troisième partie enfin fut inoculée dans les ganglions du cou du cobaye 49-34. Mais malheureusement cet animal mourut le lendemain de l'intervention, arrêtant là, malgré nous, notre série de passages intra-ganglionnaires.

Le cobaye 4-89 fut sacrifié, le 5 juillet 1932, en parfait état. L'autopsie fut négative. Pas de bacilles à l'examen direct des frottis. Divers ganglions et un quart de rate furent prélevés aseptiquement. Une partie fut ensemencée sur milieu de Lœwenstein, selon la méthode que nous avons indiquée. Aucune culture ne fut obtenue. L'autre partie fut inoculée sous la peau du cobaye 40-31 qui fut sacrifié le 30 juin 1932, ne présentant aucune lésion. L'examen direct et les ensemencements sur milieu de Lœwenstein furent négatifs.

Le cobaye 48-53 fut sacrifié en bon état le 7 juillet 1932, quatre mois après l'inoculation. Il présentait, à l'autopsie, une volumineuse adénopathie trachéo-bronchique caséuse. Par ailleurs on ne nota aucune lésion, pas même l'hypertrophie des ganglions. Des frottis de caséum révélèrent des bacilles acido-résistants. Bien plus l'ensemencement sur milieu de Lœwenstein d'une partie de ces ganglions caséux permit d'obtenir une culture de bacilles acido-résistants, qui nous a servie depuis à réaliser une série de passages, dans des recherches qui seront exposées au chapitre suivant.

Enfin une autre partie de ces ganglions servit à faire des

NEUVIÈME SÉRIE

Le 11 avril 1932, on inocule un filtrat de culture de *B. K.* (1 cc. dans les ganglions cervicaux et 4 cc. sous la peau) aux cobayes :

Sacrifié le 7-7-32. Pas de lésions, sauf une énorme adénite caséuse (bac. A. R.) dans le médiastin. Donne une culture de bac. A. R.	48-53	4-89 →	Sacrifié le 5-7-32. Autops. négat. Pas de bac. A. R. Passage au :	A titre de contrôle, 10 cc. du même filtrat sont inoculés dans le péritoine du :
Sous la peau et dans les ganglions cervicaux du :	49-46	↓	Prélèvement des ganglions le 12 mai. Pas de bac. A. R. Pas de culture.	48-99
Sacrifié le 11-10-32. Caesum au cou. Lésions nodulaires sur les organes. Bac. A. R. dans les frottis.	96-45	↓	Passage au :	Sacrifié le 2-7-32. Pas de lésions, pas de bac. A. R.
Sacrifié le 11-10-32. Lésions nodulaires. Bac. A. R.	49-37	↓	Mort le lendemain.	40-30
Sacrifié le 11-10-32. Gangl. caéseux à l'aîne. Pas de nodules nets. Bac. A. R.	49-37	↓	Passage au :	Sacrifié le 30-6-32. Pas de lésions. Pas de bac. A. R.

TABLEAU IX

passages. Un cobaye, le 49-46, fut inoculé dans les ganglions du cou et sous la peau. Deux autres, les 49-57 et 96-95, le furent seulement par voie sous-cutanée. Les trois animaux furent sacrifiés le 11 octobre 1932, un peu plus de trois mois après leur inoculation.

Le 49-46 présentait une hypertrophie de tous ses ganglions. Certains d'entre eux, à l'aine et au cou, contenaient du caséum. On notait en outre de nombreuses lésions nodulaires du foie, de la rate et des poumons. Des frottis de ces divers organes montrèrent tous de nombreux bacilles acido-résistants et l'examen histologique révéla des lésions tuberculeuses tout à fait classiques. Les deux autres cobayes inoculés seulement par voie sous-cutanée présentaient des lésions moins avancées ; mais, chez l'un et l'autre, on trouva des ganglions caséeux, avec présence de bacilles acido-résistants. Des passages furent effectués à partir des organes de ces trois cobayes. Les animaux seront sacrifiés en temps utile.

En résumé, un filtrat de culture de bacilles tuberculeux virulents, dont la vérification fut faite, non seulement par de nombreux ensemencements, mais encore par inoculation à grosses doses (10 cc.) dans le péritoine d'un cobaye resté sain, fut inoculé par voie intraganglionnaire et sous-cutanée à deux séries de cobayes. Dans l'une, il ne produisit aucune infection apparente. Dans l'autre, il détermina, dès le premier passage, une adénopathie caséuse avec présence de bacilles acido-résistants décelés, non seulement par l'examen, mais encore par l'obtention d'une culture sur milieu de Lœwenstein. Au deuxième passage, on assista à l'évolution d'une tuberculose nodulaire classique.

Ces faits sont à rapprocher de ceux dont nous avons déjà parlé dans le chapitre précédent, à propos des formes caséuses survenant dès le premier passage (cobaye 41-35). Nous donnons ici le protocole détaillé de l'expérience.

QUATORZIÈME SÉRIE. — On part d'une culture en milieu de

Sauton d'une souche de bacilles de Koch récemment isolée par nous de crachats tuberculeux. La culture contenue dans un ballon de 250 cc. présente un beau voile abondant, remontant le long des parois du vase et âgé d'un mois. Après décan-tation du liquide de Sauton, on émulsionne le voile dans 150 cc. d'eau physiologique. On agite vivement et longuement en présence de perles de verre. L'émulsion est laissée vingt-quatre heures à la glacière. On filtre ensuite sur bougie Chamberland L 3, neuve et vérifiée. Pression négative de trente centimètres de mercure. Le temps de filtration dure dix minutes. Le filtrat est ensemencé en aérobiose et anaérobiose, sur les milieux ordinaires et spéciaux. Rien n'a poussé après cinq mois d'étuve.

Le 4 février 1932, on inocule cinq centicubes de filtrat sous la peau des cobayes 41-37, 41-36, 63-32 et 41-35.

Le 41-37 meurt de broncho-pneumonie le 25 février 1932. Autopsie négative par ailleurs.

Le 63-32 est sacrifié, en très bon état, le 8 avril 1932. L'autopsie ne montre aucune lésion, si ce n'est une très légère hypertrophie des ganglions médiastinaux. L'examen de ceux-ci, ainsi que de la rate, décèlent des bacilles acido-résistants très nets. L'ensemencement de ces organes sur milieu de Lœwenstein, par contre, ne donne pas de culture. La moitié de la rate est inoculée au cobaye 48-86 qui est sacrifié le 11 octobre 1932, ne présentant aucune lésion. Les examens ont été négatifs.

Le 41-36 est sacrifié le 11 octobre également très bien portant. L'autopsie est complètement négative.

Le 41-35, par contre, présente des phénomènes des plus curieux. Deux mois environ après l'inoculation, on trouve, en effet, à la palpation, deux ganglions gros comme des noisettes et roulant sous la peau de l'aîne. A ce moment une intra-dermo-réaction à la tuberculine brute de l'I. P., diluée au cin-quantième, reste négative. Le 29 avril 1932, on prélève asep-tiquement l'un de ces ganglions. Il se révèle, à la coupe, rem-pli de caséum et dans ce caséum on trouve, à l'examen direct,

quelques rares bacilles acido-résistants. Une partie du ganglion est alorsensemencée sur milieu de Lœwenstein, et donne, en vingt-cinq jours, une belle culture de bacilles acido-résistants (souche 41-35). L'autre partie est inoculée sous la peau du cobaye 96-45 qui meurt le 25 juin 1932, en moins de deux mois, de tuberculose généralisée classique, avec chancre d'inoculation et adénopathies satellites caséuses, hypertrophie ganglionnaire généralisée et lésions nodulaires sur tous les organes. Tous les frottis révèlent la présence de bacilles acido-résistants. Des fragments de foie, de rate et des ganglions caséux sont broyés avec du sable. Une partie estensemencée sur milieu de Lœwenstein et donne comme ci-dessus une culture en vingt-cinq jours (souche 96-45). L'autre partie est inoculée sous la peau de deux cobayes, les 49-79 et 49-68. Mais l'un de ceux-ci est mort dix jours après de bronchopneumonie, ne présentant pas de lésions, et l'autre fut dévoré par les rats, échappés d'une cage dans une pièce du laboratoire où se poursuivaient des recherches sur le typhus des rats.

Cependant, le cobaye 41-35, comme nous l'avons déjà relaté au chapitre précédent, laissé en vie après l'extirpation des ganglions de l'aîne, a présenté, les jours suivants, une énorme tuméfaction qui englobait la patte et la tenait rétractée sous l'abdomen. L'animal était à ce moment très maigre et tout faisait prévoir une fin prochaine. Or, contre toute attente, aucune suppuration ne se produisit. Bien au contraire, peu à peu, la tumeur dimina de volume et disparut en trois semaines, cependant que l'état de l'animal se rétablissait. Finalement on ne sentait même plus de nodosité ganglionnaire sous la peau. Sacrifié le 11 octobre 1932, au bout de huit mois, le cobaye, qui était en parfait état de santé, ne présenta à l'autopsie aucune espèce de lésions et il ne fut pas possible de déceler dans son organisme la moindre forme bacillaire. Le virus avait été complètement résorbé.

On voit ainsi, dans cette expérience, survenir une adé-

nopathie caséuse, dès le premier passage, chez un sur quatre des animaux inoculés, les trois autres restant indemnes de toute lésion. Une biopsie, pratiquée au niveau de cette adénopathie, donne une culture de bacilles acido-résistants et, par passage chez l'animal, une tuberculose généralisée classique. Cependant, le cobaye ayant fourni cette souche, après une grosse réaction locale, résorbe lui-même son infection et, sacrifié huit mois après, ne présente aucune lésion.

Conclusions

Des nombreux faits, exposés dans le chapitre précédent, de transmission en série d'éléments filtrables du virus tuberculeux, nous croyons pouvoir, avec M. E. Aubertin, tirer les remarques suivantes, au sujet du pouvoir pathogène de ces derniers.

Si l'on se reporte aux communications que nous avons faites, sur ce sujet, il y a déjà deux ans, on verra d'ailleurs qu'une étude plus prolongée et plus approfondie de la question nous a amené à modifier notre conception première sur quelques points.

Réinoculés en série, ou, mieux encore, entraînés dans leur développement par cultures rapides et répétées d'animal à animal dans les ganglions, tissu de prédilection pour eux, les éléments filtrables du virus tuberculeux peuvent se comporter de bien des manières.

Si on excepte les cas où, malgré des passages répétés, on n'observe ni lésions, ni troubles pathologiques, ni bacilles dans les organes (série V, tableau I), ce qui prouve vraisemblablement que le filtrat initial ne contenait pas d'éléments filtrables, on peut résumer les faits de la façon suivante :

1° Dans certains cas, la virulence ne se modifie pas. On

a beau multiplier les passages, on n'observe que des formes latentes ou cachectisantes, avec ou sans hypertrophie ganglionnaire (série VI, tableau III, par exemple). Aucun ordre d'ailleurs ne paraît exister dans l'apparition de ces formes, et on peut voir la même souche les produire, tour à tour, sans aucune régularité.

2° Dans plusieurs cas, l'infection, loin de s'exalter, s'éteint peu à peu et plus ou moins vite. Tandis que, au début de la série, elle peut se révéler par ses manifestations habituelles, au bout de plusieurs passages, il devient impossible de la déceler par le moindre signe (série VI, par exemple).

Chez chaque animal de passage, elle peut également avorter, après une phase de développement plus ou moins longue. On peut voir ainsi les adénopathies se résorber (cobaye 41-35, série XIV), l'amaigrissement cesser et l'animal reprendre du poids (cobaye 10-23, série IV), les bacilles acido-résistants disparaître des organes, et ceci même lorsqu'une biopsie ganglionnaire, faite avant l'extinction du processus infectieux, a permis de réaliser un passage.

3° Dans quelques cas, on assiste à des ébauches de récupération du pouvoir nosogène et caséogène des éléments issus du virus tuberculeux. On peut voir apparaître ainsi de petites masses de caséum, au point d'inoculation, des ganglions caséux, des formations nodulaires dans les organes (séries I, II, III, IV et XIII, tableaux IV, V, VI, VII et VIII). Dans un cas, nous avons vu également une ulcération pouvant faire penser à un chancre d'inoculation, avec adénopathie satellite (cobaye D69, série III, tableau VI). Ces lésions peuvent se produire à un passage et ne pas se reproduire aux passages suivants. Dans la série des transmissions, on peut ainsi les voir apparaître à plusieurs reprises. Entre chacune d'elles, l'infection ne se manifeste que dans ses formes habituelles. Le pouvoir nosogène des éléments filtrables subit des éclipses (séries I et II, tableaux IV et V).

D'ailleurs, dans cette série de faits, il s'en faut que les lésions nodulaires ou caséuses ressemblent, en tous points, à celles de la tuberculose classique. Elles sont ordinairement très pauvres en bacilles, et, dans quelques cas même, que nous avons éliminés de nos résultats par scrupule (cobaye 22-23, série I), nous n'avons pas pu en déceler. Elles ne sont pas régulièrement transmissibles en série. Nous avons vu bien des fois du caséum, greffé sous la peau d'un autre cobaye, disparaître sans laisser de traces. L'animal devait être sacrifié et son autopsie ne révélait rien d'anormal (série I, tableau IV, cobaye D15; série II, tableau V, cobayes 69R, 62 et 17-48; série III, tableau VI, cobaye 35-48; série IV, tableau VII, cobaye 2-48; série XIII, tableau VIII, cobaye 5-37). Même chez les animaux où elles apparaissent, les lésions nodulaires et caséuses peuvent se résorber complètement (série XIV, tableau X, cobaye 41-35). L'infection évolue ensuite sous la forme latente, mais souvent aussi elle s'éteint.

4° Cependant, dans quelques cas, la virulence des éléments filtrables s'exalte et on assiste à l'éclosion d'une tuberculose classique, qui demeure régulièrement transmissible en série (séries IX et XIV, tableaux IX et X). L'étude des cultures, que l'on obtient assez facilement dans ces cas, nous dira si le pouvoir pathogène est semblable à celui de la souche de bacilles de Koch originelle.

CHAPITRE III

De la récupération du pouvoir tuberculigène des éléments filtrables du virus tuberculeux au cours des passages successifs d'animal à animal

Ainsi qu'on l'a vu dans le chapitre précédent, lorsqu'on opère sur un grand nombre d'animaux, avec des filtrats de diverses souches, et que l'on réalise des passages avec persévérance, pendant des années, comme nous l'avons fait avec M. E. Aubertin, on peut observer toute une gamme de manifestations pathologiques, allant des formes les plus latentes, jusqu'aux tuberculoses rapidement mortelles.

Les lois qui régissent ces diverses éventualités nous échappent. Quelques questions cependant se posent, sur lesquelles nous pouvons avoir quelques indications.

1° INFLUENCE DE LA VIRULENCE DE LA SOUCHE INITIALE

La virulence de la souche originelle dont sont issus les éléments filtrables joue, sans doute, un rôle. C'est ainsi que les filtrats de souches avirulentes, comme le B. C. G., par exemple, n'ont jamais produit autre chose que des infections latentes bénignes. Inversement, les souches donnant des filtrats très actifs sont toutes, elles-mêmes, virulentes.

Mais ce facteur ne suffit pas à expliquer toutes les variations observées, et ceci pour plusieurs raisons. Ainsi dans notre série XIII, nous sommes partis d'une souche de bacilles tuberculeux isolés des organes d'un enfant mort, quatorze jours après sa naissance, de tuberculose foudroyante, généralisée, avec des lésions déjà très avancées. L'infection maternelle n'avait pas pu être elle-même massive, car la mère, très malade (elle est morte treize jours après son accouchement), ne pouvait s'occuper de son enfant. Jamais elle ne le mit au sein. Ajoutons qu'elle était soignée dans une maternité, et que, s'il est vrai que la nature de sa maladie ne fut reconnue que *post mortem*, elle n'en fut pas moins, et l'enfant également, dans des conditions d'hygiène satisfaisantes. Il était donc à prévoir que la gravité des infections était liée à une virulence très marquée de la souche. De fait, l'inoculation d'une assez faible quantité de tissus tuberculisés de l'enfant (0 gr. 04) détermina, chez le cobaye, en un à deux mois, une tuberculose généralisée, mortelle et régulièrement transmissible en série. Cependant le filtrat de cette souche, utilisé dans trois séries de cobayes, ne détermina qu'une infection peu durable. C'est ainsi que dans l'une des séries on vit une forme cachectisante au premier passage, mais qui s'éteint dès le deuxième peut-être, et sûrement dès le troisième passage. Dans la deuxième série, il ne se produisit aucune infection apparente. Dans la troisième série enfin on vit se produire une infection ganglionnaire classique, avec apparition, il est vrai, de caséum au deuxième passage, mais qui ne put être transmis.

Nous avons utilisé, d'autre part, dans plusieurs de nos expériences, une souche de bacilles tuberculeux que nous avons isolée, en mai 1930, de crachats très bacillifères, par le procédé à la soude de Petroff. Cette souche eut tout d'abord beaucoup de peine à partir sur les milieux de culture habituels : pommes de terre glycerinées, milieux de Pe-

troff et de Sauton. Sur ce dernier, il fallait plus de deux mois pour obtenir un voile couvrant toute la surface d'un ballon de 250 cc. A ce moment, cependant, elle avait une virulence assez grande. Elle tuait, en effet, le cobaye de tuberculose généralisée, à la dose de un cent millième de milligramme, en quarante-cinq jours. Or, à cette époque, plusieurs tentatives faites pour en extraire des éléments filtrables, ne donnèrent que des résultats minimes, que nous n'avons pas rapportés pour cette raison (série VIII). Peu à peu, la souche fut entraînée puis régulièrement entretenue tous les mois, par repiquages sur milieu de Sauton. Actuellement, elle ne tue plus le cobaye à la dose de un cent millième de milligramme qu'en six mois. Mais elle pousse avec abondance et donne, sur milieu de Sauton, un beau voile recouvrant toute la surface d'un ballon de deux cent cinquante centicubes, en vingt jours ; et c'est à partir de tels voiles que nous avons obtenu les filtrats de nos séries IX et XIV où, dès le premier passage, nous avons vu survenir des lésions caséeuses qui, transmises, ont provoqué des tuberculoses généralisées.

Enfin, nous avons signalé, à maintes reprises, qu'une même souche d'éléments filtrables, peut, même inoculée à doses rigoureusement égales, ne pas toujours déterminer les mêmes phénomènes chez les divers cobayes utilisés. Un dernier exemple illustrera encore ce fait, que nous avons si souvent rencontré.

QUINZIÈME SÉRIE. — Un voile de trente-cinq jours et quatre voiles de quarante jours sur milieu de Sauton, ainsi qu'une culture de quarante jours, sur pommes de terre, d'une souche de bacilles tuberculeux sont émulsionnés, après quatre jours de glacière, en présence de perles de verre, puis filtrés sur bougie Chamberland L 3, à une pression de moins trente centimètres de mercure (durée : vingt-cinq minutes). Tous les ensemencements de contrôle sont négatifs.

Le filtrat est alors injecté, à la dose de 5 cc., chez quatre cobayes : les 42-139, 96-57, 46 R et 96-78.

Le 42-139 est sacrifié, en bon état, au bout de trois mois : il présente de l'hypertrophie ganglionnaire, avec quelques bacilles acido-résistants sur les frottis.

Le 96-57 meurt cachectique, en six semaines. A l'autopsie, on trouve une légère hypertrophie des ganglions, mais on ne décèle pas de bacilles dans les frottis.

Enfin les deux autres animaux sont sacrifiés au bout de quatre et huit mois : leur autopsie est complètement négative.

La même infection a donc produit, dans un cas, une forme cachectisante, dans un autre, une forme ganglionnaire latente, et dans deux autres, rien de certain.

Les faits sont encore plus saisissants quand on voit survenir, chez un des animaux, une forme nodulaire ou caséuse, alors que, chez les autres, on ne trouve qu'une hypertrophie ganglionnaire, avec ou sans cachexie (série I, tableau IV, cobaye 91-48).

2° INFLUENCE DU TERRAIN

Une telle inégalité, survenant chez les cobayes dans la transmission des éléments filtrables du virus tuberculeux, amène à se demander s'il n'y a pas des différences profondes dans la réceptivité des animaux d'une même espèce vis-à-vis de ces éléments. L'étude expérimentale de la tuberculose classique ne nous a pas habitués, il est vrai, à attribuer à ce facteur un rôle aussi important que celui qu'il joue dans certaines autres infections expérimentales, comme la diphtérie, par exemple. Mais le cobaye est moins sensible au bacille de Lœfler qu'au bacille de Koch, et l'on peut se demander si les différences, qui s'estompent lorsqu'il s'agit d'un microbe très pathogène, ne peuvent s'accuser quand il s'agit d'un germe de virulence atténuée.

Bordet remarque qu'entre des cobayes, injectés dans le

péritoine, avec des mêmes doses de B. C. G., on constate « des différences nettes, quant à la rapidité avec laquelle toute trace de l'inoculation disparaît ». Sans doute, les raisons de ces différences naturelles nous échappent. Est-ce une raison pour les nier ? Comme le dit cet auteur, « la physiologie individuelle, envisagée au point de vue de la réceptivité aux infections, est un chapitre à peine ébauché, mais dont on pressent toute l'importance ».

3° RÉPARTITION DES ÉLÉMENTS FILTRABLES DANS LES FILTRATS

Cependant, pour apprécier l'état de réceptivité individuelle des divers animaux, vis-à-vis d'un virus donné, il faut pouvoir s'assurer que de mêmes doses d'une même souche sont bien inoculées à chacun d'entre eux.

En apparence, cette garantie semble être obtenue dans l'étude des éléments filtrables tuberculeux, lorsqu'on injecte aux animaux les mêmes quantités de filtrat. Mais, si petits qu'ils soient, les éléments filtrables ne sont certainement pas dissous dans le liquide qui les transporte. Ils sont à l'état de suspension, soumis à des lois d'équilibre physico-chimique, variables, par conséquent, suivant la grosseur de leurs molécules, leur état électrique, le pH du liquide dans lequel ils se trouvent, leur tension superficielle, etc. De même que les bacilles tuberculeux ont tendance à s'agglutiner et qu'il est très difficile d'obtenir une émulsion homogène de leurs cultures, de même, il est possible que les éléments filtrables se groupent, après leur passage à travers les pores des bougies, et que, lorsqu'on divise un filtrat en plusieurs parts, ils s'amassent dans l'une d'entre elles. La plupart des auteurs ne signalent-ils pas d'ailleurs que les formes bacillaires acido-résistantes, trouvées dans les frottis des organes d'animaux inoculés avec des éléments filtrants, se groupent souvent en amas ? Ainsi s'expliquerait l'inégalité des résultats obtenus par l'injection de quantités pourtant rigoureusement égales de filtrats ou d'émulsions d'organes d'animaux infectés.

4° INFLUENCE DES DOSES INJECTÉES

Les questions de doses jouent certainement un rôle important dans la production des phénomènes morbides dus aux éléments filtrables du virus tuberculeux, encore que le propre d'une culture *in vivo*, comme *in vitro*, soit de suppléer par une multiplication des éléments à l'insuffisance initiale de leur nombre.

Il est impossible d'apprécier directement la richesse d'un filtrat en éléments filtrables. Mais nous avons vu que, pour un même filtrat, on obtenait des résultats d'autant plus franchement positifs que l'on inoculait des doses plus grandes, toutes choses étant égales par ailleurs. L'histoire de notre souche R est, d'autre part, tout à fait instructive à cet égard. Lorsqu'elle poussait lentement, elle ne donnait que des filtrats peu actifs, bien qu'elle fût elle-même très virulente. Entraînée par des passages successifs, sur les milieux de culture, elle acquit une puissance de reproduction très grande et fournit alors des filtrats très virulents, bien que sa propre virulence ait elle-même diminué. Il est certain que toutes les souches de bacilles tuberculeux ne fournissent pas des éléments filtrables au même titre ; mais sans préjuger de la nature véritable, ni de la signification de ceux-ci, il semble que l'on puisse dire que, pour une même souche, ils sont libérés avec d'autant plus d'intensité que l'activité reproductrice de cette souche est plus grande.

Il va de soi que les questions de techniques, dans l'isolement des éléments filtrables, exercent une influence capitale sur la richesse des filtrats en ces éléments. Nous avons trop longuement insisté sur ces faits, dans la première partie de ce mémoire, pour y revenir ici.

5° RAPPORT ENTRE LE RETOUR DES ÉLÉMENTS FILTRABLES A LA FORME BACILLAIRE ET LEUR POUVOIR PATHOGÈNE

Une dernière question se pose : quelle est l'influence du retour des éléments filtrables à la forme bacillaire sur leur pouvoir pathogène ?

Dans l'infection expérimentale produite par ces éléments, il semble d'autant plus aisé de déceler des formes bacillaires acido-résistantes, dans les lésions, que celles-ci se rapprochent davantage de la tuberculose classique. C'est, en effet, dans nos séries IX et XIV, où nous avons vu apparaître du caséum, dès le premier passage, que nous avons décelé des bacilles typiques le plus facilement.

Pourtant les formes cachectisantes, qui tuent en quelques semaines, ne se montrent pas plus riches en bâtonnets acido-résistants que les formes ganglionnaires latentes. Avec M. E. Aubertin, nous avons eu également l'occasion de signaler des cas, beaucoup plus rares, il est vrai, que nous ne l'avions cru primitivement, où, dans des frot-tis de caséum, pourtant examinés pendant plus de deux heures, il ne nous fut pas possible de déceler le moindre bacille acido-résistant. Ces caséums étaient bien spécifiques cependant, puisque, greffés chez d'autres animaux, ils pouvaient ultérieurement laisser voir leurs parasites.

Si donc, le retour à l'état bacillaire des éléments filtrables du virus tuberculeux semble être contemporain d'une récupération du pouvoir tuberculigène de ces éléments, il ne semble pas qu'il en soit ni la condition nécessaire, ni surtout le témoin fidèle.

CHAPITRE IV

Etude du pouvoir pathogène des cultures d'éléments filtrables du virus tuberculeux

Dans le chapitre précédent nous avons conclu à l'influence certaine qu'exerce, sur le pouvoir pathogène d'une quantité déterminée de filtrat, sa richesse en éléments filtrables et montré notamment que les résultats différents obtenus chez plusieurs animaux, par injections de doses pourtant égales de filtrat, tenaient vraisemblablement à une inégale répartition des éléments filtrables dans ce milieu.

Nous avons vu également que le passage de ces éléments à la forme bacillaire était souvent contemporain d'une récupération de leur pouvoir pathogène, sans cependant la conditionner, ni en constituer non plus le témoin obligatoire.

Enfin il existe un certain rapport entre la virulence de la souche mère et celle des éléments filtrables qui en sont issus, en ce sens que seules les souches virulentes peuvent donner des filtrats très actifs. Mais elle n'en donnent pas forcément.

Ces trois facteurs peuvent-ils suffire à expliquer les différences obtenues dans les infections expérimentales provoquées par les divers filtrats tuberculeux ? Il semble que l'étude du pouvoir pathogène des cultures des éléments

filtrables devrait pouvoir répondre à cette question. Malheureusement cette étude est peu avancée, ce qui s'explique aisément, étant données les difficultés que l'on éprouve dans la culture des éléments filtrables.

Il est curieux d'ailleurs de constater qu'elle a peu préoccupé les chercheurs qui se sont efforcés de cultiver ces éléments et qui, pour la plupart, y ont vu surtout un intérêt morphologique. Seuls, quelques-uns d'entre eux semblent avoir essayé le pouvoir pathogène de leur souche chez l'animal. Leurs résultats furent le plus souvent négatifs.

C'est ainsi que Valtis et Saenz (827), partant de filtrats de cultures de bacilles tuberculeux, sur milieu de Sauton, ont réussi à obtenir, à la surface d'un milieu spécial, dont nous avons antérieurement parlé, une culture, non repiquable, qui se développa du neuvième au seizième jour. Inoculée aux doses de deux, quatre, cinq centicubes dans le péritoine et jusqu'à dix centicubes sous la peau, « elle n'a déterminé chez le cobaye aucune lésion tuberculeuse visible même après onze mois d'observation, alors que la souche H. M. originelle tuberculise le cobaye en un mois, à la dose de un centième de milligramme ». Par contre, l'injection intraveineuse au lapin de un centicube, ou même de doses moindres, détermina chez lui « des phénomènes d'intoxication impressionnants : paralysie du train postérieur, ou des quatre membres, souvent opisthotonos plus ou moins accentué et mort parfois en vingt-quatre heures, parfois aussi guérison, après quelques jours ». Les cultures âgées de plus de vingt-cinq jours ne seraient plus toxiques. Les auteurs rapprochent ces faits des cas de morts inexplicables qu'ont observés L. Bernard et R. Dèbré chez les nouveau-nés de mères tuberculeuses. L'apparition de toxines dans les cultures explique peut-être également la production des formes cachectisantes au cours de l'infection expérimentale due aux éléments filtrants.

Les résultats de Valtis et Saenz sont assez semblables à

ceux de Kirchner (481) qui, ayant vu apparaître au bout de quatorze jours d'étuve, dans un filtrat de produits tuberculeux, passé à deux reprises sur bougie, un léger dépôt contenant quelques bâtonnets acido-résistants, à côté de formes non acido-résistantes, inocula le filtrat à deux cobayes. Il se produisit une maladie toxique, mortelle en quinze et dix-huit jours, mais sans lésions tuberculeuses. Dans les frottis de ganglions se trouvaient cependant des bâtonnets acido-résistants typiques.

Panek et Zakharoff (590) disent avoir obtenu, comme nous l'avons vu, des cultures granuleuses, sur bouillon Martin additionné de sérum, de filtrats d'organes de cobayes tuberculeux, traités par la tuberculotensine. Mais ils sont peu explicites sur leur pouvoir pathogène et se bornent à dire : « Les inoculations de cultures de la forme granuleuse, aux cobayes et aux lapins, ont confirmé l'action pathogène des germes ».

Sanarelli et Alexandrini (695), ayant introduit des sacs de collodion soigneusement fermés et contenant des bacilles tuberculeux virulents (souche Vallée) dans des tubes remplis de liquide de Sauton, ont vu apparaître, au bout de vingt-cinq jours, une très légère et presque imperceptible opalescence. L'examen microscopique révéla la présence de très petites et rares granulations irrégulières, faiblement acido-résistantes, ne se multipliant d'ailleurs pas ultérieurement et n'étant pas repiquables. L'injection de un centimètre cube de ce liquide sous la peau de cobayes ne détermina qu'une légère hypertrophie des ganglions inguinaux, dans lesquels une minutieuse recherche ne réussit à montrer que des granulations acido-résistantes très petites. Les auteurs ont réalisé des passages, dont ils n'ont pas encore publié les résultats, à notre connaissance.

Mlle Fejgin (272), partant de filtrats de douze cultures de bacilles tuberculeux en milieux liquides (bacilles humains et bacilles bovins Vallée) et de cinq produits tuberculeux filtrés, réussit à obtenir trois cultures, repiquables en sé-

rie, d'éléments d'abord granulaires puis bacillaires. Inoculées au cobaye par voie sous-cutanée ou intrapéritonéale, ces trois cultures se montrèrent faiblement virulentes, même à fortes doses, ne provoquant qu'une augmentation fugace des ganglions. Les passages d'animal à animal n'augmentèrent pas cette virulence.

Tels sont les quelques résultats qui ont été obtenus, à notre connaissance jusqu'à ce jour, avec des cultures qui ont pu être réalisées à partir de l'ensemencement direct des filtrats tuberculeux. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que les éléments filtrables, même arrivés à l'état bacillaire et injectés à doses suffisantes, conservent une virulence atténuée.

Mais on pouvait se demander s'il en était de même avec les cultures obtenues à partir des organes d'animaux infectés par les éléments filtrables. Nous avons vu que, grâce aux milieux de Lœwenstein et de Petraghiani, on pouvait parfois obtenir des cultures typiques et relativement abondantes. Avec M. E. Aubertin, nous y avons réussi dans trois cas, malheureusement trop récents pour que nous ayons eu le temps d'éprouver complètement la virulence de ces souches.

Nous ne rapporterons ici que les résultats que nous avons obtenus avec l'une d'entre elles. Nous y joindrons également des recherches effectuées avec une culture qui fut obligeamment donnée par M. Ninni à M. E. Aubertin.

ONZIÈME SÉRIE. — On part de la culture obtenue par M. Ninni, sur milieu de Lœwenstein, à partir des ganglions d'un cobaye inoculé avec un filtrat d'une culture jeune de la souche de bacilles tuberculeux dite Ratti.

Le 5 avril 1932, sept cobayes reçoivent sous la peau deux dixièmes de milligramme de culture : cobayes 48-92, 48-89, 48-93, 48-94, 48-45, 48-90 et 48-91. Conformément aux indications qui nous avaient été données par M. Ninni, ces animaux sont ensuite sacrifiés à des intervalles espacés.

Le cobaye 48-92 est sacrifié le 20 avril 1932, soit quinze jours après l'inoculation. En dehors d'un peu de caséum au point d'inoculation et d'un ganglion satellite caséeux, on ne note aucune autre lésion. Les frottis de rate révèlent cependant de très rares bacilles. Les recherches dans les autres organes sont négatives.

Le cobaye 48-89 est sacrifié le 3 mai 1932, un mois après l'inoculation, en très bon état. Il présente un petit chancre d'inoculation avec adénopathie satellite caséuse. Les organes sont normaux. Tout au plus existe-t-il une très légère hypertrophie de la rate. Les frottis de foie et de rate ne révèlent d'ailleurs pas de bacilles acido-résistants. Le ganglion caséeux et la rate sont broyés et inoculés au cobaye 48-84. Celui-ci est sacrifié le 12 octobre 1932, présentant une petite masse caséuse au point d'inoculation, avec adénopathie satellite. Pas d'autre lésion par ailleurs.

Le cobaye 48-93 est sacrifié le 27 mai 1932 (cinquante-trois jours après l'inoculation), également en très bon état. Comme le précédent, il présente une petite masse caséuse, de la grosseur d'une lentille, dans la paroi musculaire de l'abdomen. Par ailleurs, on ne note rien d'anormal. Les ganglions ne sont pas hypertrophiés. Des frottis de foie, de rate, de poumons et de rein ne révèlent aucun bacille.

Le cobaye 48-94 est sacrifié le 16 juin 1932, soixante-treize jours après l'inoculation. L'animal avait au début maigri considérablement ; mais, depuis quelque temps, il reprenait du poids. Sous la peau, dans la paroi musculaire, on trouve à l'autopsie un petit nodule caséeux. Un ganglion voisin est augmenté de volume. Les organes et les ganglions sont, par ailleurs, normaux. Le caséum et les trois quarts de la rate sont broyés et inoculés au cobaye 49-12, qui est sacrifié quatre mois après, le 12 octobre 1932. L'autopsie est complètement négative. Il n'y a pas la moindre trace de caséum.

Le cobaye 48-45 est sacrifié le 30 juin 1932, en parfait état, quatre-vingt-sept jours après l'inoculation. Ici encore, on trouve un petit abcès caséeux dans la paroi abdominale et un

ganglion mésentérique caséeux. Rien d'anormal par ailleurs. Le caséum de la paroi et le ganglion caséeux sont broyés et inoculés sous la peau du cobaye 87-99, qui est sacrifié le 12 octobre 1932, ne présentant qu'un tout petit peu de caséum au point d'inoculation, sans autre lésion.

Les cobayes 48-90 et 48-91 sont sacrifiés le 12 octobre 1932, six mois après l'inoculation. Leur autopsie est complètement négative. On ne trouve pas la moindre lésion.

Ainsi, bien qu'inoculée à doses considérables (deux dixièmes de milligramme), la culture d'éléments filtrables, provenant de la souche pathogène de bacilles tuberculeux Ratti, ne donne que des lésions minimales, rappelant en tous points certaines de celles que nous avons observées après inoculation directe des filtrats et passages en série d'animal à animal. Son pouvoir pathogène se cantonne dans la production d'un peu de caséum au point d'inoculation, avec ou sans adénopathie satellite. Pas de lésion nodulaire. Pas de généralisation de l'infection. Bien au contraire, avec le temps, le caséum se résorbe et, tandis que les animaux sacrifiés au cours des trois premiers mois présentent tous la même réaction locale, ceux qui ne sont tués qu'au bout de six mois n'ont plus aucune lésion. C'est dans son type le plus pur la forme que nous avons décrite, avec M. E. Aubertin, sous le nom de forme caséuse abortive, à la suite des faits que nous avons observés en 1930, lors de nos expériences de transmission d'infections par les filtrats tuberculeux de ganglion à ganglion, chez le cobaye. L'analogie va même plus loin, puisqu'ici même le caséum obtenu chez un animal n'est pas régulièrement transmissible en série et peut se résorber également, comme dans le cas du cobaye 49-12.

DOUZIÈME SÉRIE. — Nous nous sommes servis, dans cette expérience, d'une culture obtenue à partir d'un ganglion caséeux observé chez un cobaye (le 41-35), inoculé avec le filtrat

d'un voile d'un mois sur Sauton d'une souche de bacilles tuberculeux isolée par nous en 1930 à partir de crachats (voir série quatorzième).

Le 18 juin 1932, deux lots, de six cobayes chacun, reçoivent sous la peau, l'un deux dixièmes de milligramme et l'autre un milligramme de bacilles de notre souche 41-35.

Premier lot : Inoculé avec deux dixièmes de milligramme. Il comprend les cobayes 3-60, 3-62, 3-63, 4-99, 4-97 et 4-98. Le cobaye 3-60 meurt le 11 juillet 1932, de broncho-pneumonie, au moment où on s'apprêtait à le sacrifier (soit vingt-trois jours après l'inoculation). Il présente un petit abcès caséux au point d'inoculation avec adénopathie satellite inguinale et quelques nodules tuberculeux dans la rate.

Le 19 juillet 1932, soit un mois environ après l'inoculation, meurent les deux cobayes 3-62 et 3-63. Leurs lésions sont identiques : abcès caséux au point d'inoculation, adénopathie inguinale caséuse, tubercules dans la rate et le foie.

Le cobaye 4-99 meurt le 23 septembre 1932 (trois mois environ après l'inoculation). Il présente le tableau classique d'une tuberculose généralisée : chancre d'inoculation, adénopathie satellite caséuse, adénopathies mésentériques, foie et rate énormes, bourrés de tubercules avec de petits abcès caséux en maints endroits, ascite, épanchements pleuraux et nombreux nodules dans les poumons, adénopathie trachéo-bronchique considérable, avec zones caséifiées.

Le 12 octobre 1932, quatre mois après l'inoculation, sont sacrifiés les deux derniers cobayes de la série, les 4-97 et 4-98. Ils présentent l'un et l'autre le même tableau de tuberculose généralisée que l'animal précédent. Seul le 4-98 a des lésions moins marquées des viscères abdominaux (la rate est presque normale, le foie est énorme, dur, criant sous le couteau) ; mais les lésions pulmonaires sont considérables, avec des tubercules confluents.

Deuxième lot : Inoculé avec un milligramme de culture. Il comprend les cobayes 3-59, 3-61, 4-96, 4-93, 4-94 et 4-95. Le cobaye 3-59 est sacrifié le 30 juin 1932, douze jours après

ONZIÈME SÉRIE

Le 5 avril 1932, on inocule 2/10 de milligramme de la culture obtenue à partir d'organes d'animaux inoculés avec un filtrat de culture de la souche Ratti, aux cobayes :

48-92	Sacrifié le 20-4-32. Caséum au point d'inoculation et ganglions satellites caséux. Organes normaux.	48-89	Sacrifié le 3-5-32. Chancres d'inocul. Gangl. satellite caséux. Organes normaux. Passage au :	48-93	Sacrifié le 27-5-32. Caséum au point d'inoculation. Pas d'autre lésion.	48-94	Amalgamé pas-sager. Sacrifié le 16-6-32. Caséum au point d'inoculation. Pas d'autre lésion. Passage du caséum et de la rate au :	48-45	Sacrifié le 30-6-32. Caséum au point d'inoculation et un gangl. caséux dans le mésentère. Passage au :	4890-4891	Sacrifiés le 12-10-32. Pas de caséum, pas de lésions.
			↓				↓		↓		
		48-84	Sacrifié le 12-10-32. Caséum au point d'inoculation. Pas d'autre lésion.			49-12	Sacrifié le 12-10-32. Pas de lésion.	87-99	Sacrifié le 12-10-32. Caséum au point d'inoculation. Pas d'autre lésion.		

TABEAU XI

l'inoculation. Il ne présente qu'un petit abcès caséux sous la peau avec légère hypertrophie des ganglions de l'aîne correspondante.

Le 3-61 meurt le 19 juillet 1932. On trouve, à l'autopsie, du caséum au point d'inoculation, un ganglion satellite caséux et des nodules dans le foie et la rate. Celle-ci est broyée et inoculée par parts égales aux cobayes 4-91 et 4-92 (deuxième passage). Ces deux animaux, mis dans la même cage, meurent tous deux, peu après, de broncho-pneumonie, le 4-92, le 31 juillet 1932, le 4-91, le 3 août 1932, soit respectivement douze et quinze jours après l'inoculation.

Le 4-92 présente une grosse masse caséuse prête à s'ulcérer, au point d'inoculation, sans autre lésion. On prélève une partie du caséum, la rate, un fragment de foie et de poumon, on les traite par la méthode de Lœwenstein. Une partie estensemencée sur milieu de Lœwenstein et donne une belle culture de bacilles acido-résistants. L'autre partie est inoculée au cobaye 49-10 (troisième passage) qui est sacrifié moins de trois mois après, le 25 octobre 1932, présentant une grosse masse de caséum sous la peau, une adénopathie inguinale satellite caséuse, une rate bourrée de tubercules, un foie gras énorme, des poumons remplis de nodules et une très grosse adénopathie trachéo-bronchique, en un mot le tableau d'une tuberculose classique.

Le 4-91 présente un petit nodule caséux au point d'inoculation et un autre abcès caséux suspendu à la face inférieure du foie. On ne note aucune autre lésion. Le caséum est inoculé au 49-11 (troisième passage), qui meurt le 21 août 1932, dix-huit jours après l'inoculation, de broncho-pneumonie. On trouve, à l'autopsie, de l'hypertrophie ganglionnaire généralisée, un foie et une rate très gros, sans nodules apparents, un petit abcès caséux appendu à la grande courbure de l'estomac et une grosse adénopathie trachéo-bronchique. En dix-huit jours, l'infection a eu le temps de se généraliser et de déterminer déjà des lésions importantes.

Il ne fut pas fait de passage à partir des quatre derniers

DOUZIÈME SÉRIE

Le 18 juin 1932, inoculation de la culture obtenue à partir du cobaye 41-35, inoculé avec un filtrat de culture de bacilles de Koch (série XIV) aux cobayes :

1 milligramme aux cobayes :		2/10 de milligramme aux cobayes :	
3-59	Mort le 30 juin 1932. Abscès caséux sous-cutané. Légère adénopathie satellite.	3-61	Mort le 19 juillet 1932. Tuberculose classique. Passage aux 4-91 et 4-92, morts 15 jours après de broncho-pneumonie. Caséum au point d'inoculation. Passage au 4-9-10 et 4-9-11 : tuberculose classique.
4-96	Mort le 24 août 1932. Tuberculose d'allure scléreuse.	4-93	Sacrihé le 12 octobre 1932. Tuberculose nodulaire classique.
4-95	Sacrihé le 12 octobre 1932. Tuberculose nodulaire classique.	4-94	Sacrihé le 12 octobre 1932. Tuberculose nodulaire classique.
3-60	Mort le 11 juillet 1932. Broncho-pneumonie. Début de tuberculose des ganglions et de la rate.	3-62	Mort le 19 juillet 1932. Caséum au point d'inoculation. Début de tuberculose des ganglions et de la rate.
3-63	Mort le 19 juillet 1932. Caséum au point d'inoculation. Début de tuberculose des ganglions et de la rate.	4-99	Mort le 23 septembre 1932. Tuberculose nodulaire classique.
4-97	Sacrihé le 12-10-32. Tuberculose nodulaire classique.	4-98	Sacrihé le 12-10-32. Tuberculose à prédominance pulmonaire.

cobayes du deuxième lot, inoculés avec un milligramme de bacilles. Le 4-96 meurt le 24 août 1932, deux mois après l'inoculation. L'autopsie montre une grosse masse caséuse au point d'inoculation, une hypertrophie considérable de tous les ganglions, un foie et une rate très augmentés de volume et les poumons très congestionnés, présentant plusieurs nodules. Quant aux cobayes 4-93, 4-94 et 4-95, ils sont sacrifiés le 12 octobre 1932, trois mois et demi après l'inoculation, présentant tous trois des lésions de tuberculose généralisée classique, avec présence de nombreux tubercules dans tous les organes.

Les résultats obtenus dans l'étude du pouvoir pathogène de notre souche d'éléments filtrables 41-35 s'opposent, en quelque sorte, à ceux que nous avons obtenus avec la souche Ratti. Ici nous observons une tuberculose classique, se développant en trois à six mois, aux doses de deux dixièmes de milligramme à un milligramme, tuberculose classique qui est régulièrement transmissible en série. Le pouvoir pathogène de cette souche d'éléments filtrables est encore inférieur à celui de la souche de bacilles de Koch dont elle a été isolée par filtration et passage à l'animal, puisque cette souche tue le cobaye dans le même laps de temps, mais à la dose de un cent millième de milligramme seulement. Cependant la virulence de la souche 41-35 peut s'exalter par passages successifs, puisque l'inoculation d'un peu de caséum prélevé chez un animal du deuxième passage a provoqué une tuberculose généralisée en deux mois et demi chez un cobaye de troisième passage. On peut dire qu'ici le cycle est fermé : la souche 41-35 au point de vue pathogène se rapproche de la souche R. dont elle est issue. Morphologiquement, les bacilles sont identiques. Si, au point de vue cultural, elle éprouve encore quelques difficultés à se développer sur certains milieux où pousse aisément la souche mère, comme le milieu de Sauton par exemple, il n'est pas téméraire de penser que cette légère différence s'estompera après quelques repiquages.

A vrai dire, la souche 41-35 n'est pas arrivée d'emblée à récupérer son pouvoir tuberculigène. De même qu'avant de reprendre leur forme bacillaire acido-résistante, les éléments filtrables ont dû passer par une série de stades intermédiaires, de même, au point de vue pathogène, ces éléments ont été tout d'abord assez peu virulents. Il suffit de se reporter à notre quatorzième série pour s'en rendre compte, puisque le cobaye 41-35, qui nous a fourni cette souche, a guéri de la lésion locale d'où elle a pu être isolée. Transmise par contre à d'autres cobayes, cette lésion a déterminé, chez eux, une tuberculose classique, tout comme l'inoculation de la culture elle-même.

Les deux expériences précédentes nous ont amené à observer deux des cas signalés par nous, au cours de nos recherches sur les transmissions en série des infections dues aux éléments tuberculeux filtrables, à savoir : les cas où ces éléments s'essaient à imiter le pouvoir pathogène des germes dont ils sont issus, mais n'y réussissent que d'une manière transitoire et le plus souvent incomplète; et ceux où, au contraire, la récupération du pouvoir tuberculigène s'opère d'une manière régulière et progressive. Nous avons vu, d'autre part, que quelques auteurs ont réussi à obtenir des cultures d'éléments filtrables dénuées de tout pouvoir pathogène. D'autres cultures ne provoquent que de l'hypertrophie ganglionnaire ou des phénomènes toxiques.

Ainsi l'étude du pouvoir pathogène des cultures d'éléments filtrables nous amène à observer la même gamme de virulences que celle que nous avons constatée après l'inoculation directe des filtrats. Le fait qu'à partir des cultures on inocule une grande quantité d'unités arrivées à la forme bacillaire et qu'on n'en obtient pas moins des résultats variables prouve que la souche d'éléments filtrables a bien sa virulence propre, nous dirons plus, son potentiel de virulence propre, indépendant dans une certaine mesure du nombre de ses unités et de leur forme et aussi, comme nous l'avons vu, de la virulence de la souche mère.

Quant à la question de savoir pourquoi, dans des conditions d'expérience identiques, telle souche d'éléments filtrables aboutit à une récupération totale du pouvoir pathogène de la souche génératrice, tandis que telle autre ne peut qu'ébaucher cette récupération, ou encore garde une virulence faible, ou même se résorbe à la longue, il y a là, dans l'état actuel de nos connaissances, un profond mystère que rien ne semble pouvoir encore éclaircir.

CHAPITRE V

Infections réalisées à l'aide d'ultra-filtrats

Sanarelli et Alexandrini (695) incluent, dans le péritoine de cobayes, des sacs de collodion contenant des bacilles tuberculeux. « L'animal supporte bien le sac pendant quelque temps, sans diminuer visiblement de poids. Mais au bout de vingt jours environ, le cobaye commence à maigrir, devient cachectique et succombe ensuite dans un laps de temps variable (de vingt-quatre à cent quatorze jours). Dans ces cas, on trouve à l'autopsie le sac de collodion intact et rempli de liquide... La lésion la plus caractéristique et constante, à l'ouverture de la cavité abdominale, est représentée par une abondante péritonite plastique. Toute la paroi abdominale présente un revêtement membraneux, qui constitue comme une sorte de coque, faite de fausses membranes résistantes et tenaces, formant une gangue épaisse autour des masses intestinales. Celles-ci sont généralement libres et d'aspect normal. L'épiploon se trouve transformé en un gros tortillement fibreux, irrégulier, montrant des adhérences avec les organes voisins. La rate, le foie, les poumons et les reins ont un aspect normal. On ne réussit à dépister aucun tubercule. Mais les ganglions lymphatiques, spécialement ceux de l'aîne et les rétro-sternaux, se montrent hypertrophiés. Si l'on examine soigneusement les frottis de ces ganglions, on réussit à mettre en évidence, ça et là, de petits foyers constitués par des granulations

et de petites formes coccobacillaires acido-résistantes. Ce sont les éléments granuleux, prédécesseurs du bacille de Koch. Leur recherche dans les autres organes est négative ».

Dans une note ultérieure (697), ces auteurs ajoutent qu'on trouve toujours de la sérosité hématique dans la cavité péritonéale, et parfois en grande quantité. On peut aussi dans certains cas en observer dans la cavité pleurale. « Il y a donc une polysérosite. La rate est hypertrophiée, friable, gorgée de sang et présente une réaction folliculaire intense, bien visible à l'œil nu ».

Ainsi, par inclusion dans le péritoine, de sacs de colloïdion contenant des bacilles tuberculeux (souche Vallée), Sanarelli et Alessandrini observent constamment une réaction inflammatoire intéressant exclusivement l'appareil lymphatique, sans que l'on puisse cependant déceler des formes bacillaires acido-résistantes typiques.

L'inoculation des émulsions d'organes des animaux de premier passage tue les animaux de deuxième passage en un à cinq mois. « Le tableau anatomo-pathologique est surtout caractérisé par de la polyadénite, de la polysérosite, une hypertrophie, parfois très considérable, de la rate qui présente une réaction folliculaire intense, généralement sans tubercules. On observe parfois de petits foyers purulents dans l'épiploon. Exceptionnellement, on décèle de très petits tubercules miliaires dans la rate et le foie. La recherche microscopique révèle la présence constante de bacilles tuberculeux typiques. Dans quelques cas, ils sont abondants et se trouvent partout. D'autres fois, ils sont très rares et on les trouve seulement dans quelque ganglion hypertrophié ».

Au cours du troisième passage, les cobayes meurent en vingt à quatre-vingt-trois jours. « En général on assiste à une augmentation de virulence du virus. Le tableau anatomique est, dans ces cas, celui d'une tuberculose typique. La rate, farcie de tubercules, est parfois jusqu'à huit fois

plus grosse qu'à l'état normal. L'épiploon est souvent transformé en un sac de matière caséeuse; les ganglions sont en partie caséifiés. On peut rencontrer des tubercules, déjà caséifiés, même dans les poumons. On trouve partout des bacilles tuberculeux ».

Si l'on inocule, à des cobayes neufs, l'émulsion de fragments d'organes de ces animaux, la mort survient en vingt-huit à quatre-vingt-cinq jours (quatrième passage). « Le tableau anatomique est celui d'une tuberculose classique. Les bacilles tuberculeux, très nombreux dans tous les organes, offrent leur aspect habituel ».

Cette méthode d'ultra-filtration *in vivo* paraît donc donner de bien meilleurs résultats que l'injection de filtrats sur bougies. En effet, dès le deuxième passage, on voit apparaître des altérations nodulaires régulièrement inoculables. Ces résultats s'opposent à ceux que l'on obtient après inoculation de filtrats. Nous avons vu en effet longuement, dans les chapitres précédents, que les lésions nodulaires ou caséeuses restent rares, même après des passages successifs, qu'elles ne sont pas toujours régulièrement inoculables et qu'elles peuvent même se résorber chez le même animal.

Cependant les pores des ultra-filtres ont des dimensions de quelques millimicrons et ceux des bougies sont de l'ordre du micron. On devrait donc s'attendre à ce que les infections produites par les filtrats fussent au moins de même caractère, comme intensité et comme rapidité d'évolution, sinon plus, que les infections dues aux ultrafiltrats. C'est précisément l'inverse qui semble se produire et on ne peut se défendre devant cette contradiction d'un certain étonnement. Peut-être le fait est-il dû à ce que dans la méthode de Sanarelli, les éléments tuberculeux filtrables émigrent constamment à travers la membrane de collodion, dans l'organisme des animaux, ce qui équivaut en somme à une longue série d'inoculations répétées.

Cependant les expériences de Sanarelli et Alexandrini

demandent de plus amples recherches. Car quelles que soient les précautions que l'on prenne pour la fabrication, d'ailleurs délicate, des sacs de collodion, on n'en introduit pas moins une culture vivante de bacilles tuberculeux, dans le péritoine des animaux. La confiance que l'on peut accorder aux résultats observés est directement liée à la sécurité que l'on peut obtenir dans l'étanchéité, bien difficile à contrôler, des ultra-filtres dans lesquels sont enfermés ces bacilles.

Pour juger véritablement de la question, il faudra partir d'ultrafiltrats obtenus *in vitro*, et rigoureusement vérifiés avant l'inoculation. L'expérience est naturellement moins aisée que lorsqu'on part de filtrats. Elle ne semble pas avoir encore été tentée jusqu'à ce jour.

CHAPITRE VI

Les lésions histologiques provoquées par les éléments filtrables du virus tuberculeux

Les études parues sur les lésions histologiques provoquées par les éléments filtrables du virus tuberculeux sont peu nombreuses. Elles suffisent cependant comme le remarque Fontès « pour prouver la réaction organique au stimulus morbigène ».

Les examens ont surtout porté sur l'état des organes dans les formes, de beaucoup les plus fréquentes de l'infection, où il n'existe pas de lésions macroscopiques bien évidentes, hormis l'hypertrophie des ganglions, d'ailleurs inconstante. Les formes nodulaires et caséuses ne semblent pas par contre avoir attiré la curiosité des auteurs. Nous distinguerons chacun de ces deux cas séparément.

I. — Formes avec lésions différentes des lésions de la tuberculose classique. Formes latentes et cachectisantes

Ce sont celles qui correspondent aux formes latentes et cachectisantes, dont nous avons donné les caractères clini-

ques dans un chapitre précédent. Il semble en effet que l'on puisse les confondre dans la même description histologique, car les auteurs ne semblent pas avoir fait de différences dans les lésions anatomiques constatées dans les deux cas. Macroscopiquement et microscopiquement, ce sont les ganglions qui semblent le plus réagir. Mais on a décrit également des modifications dans les autres organes, poumon, foie, rate ainsi que dans le sang.

1° MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DES GANGLIONS. — Les premières études semblent dues à Arloing, Favre, Josserand et Charanchon (45) qui ont signalé, succinctement d'ailleurs, l'existence d'une hyperplasie lymphoïde, sans foyers de caséification ni cellules épithélioïdes. « Le réticulum est nettement épaissi. Les voies lymphatiques sont fréquemment comblées par des bourgeons vasculo-conjonctifs, réalisant une véritable endolymphite. Les cellules endothéliales jouent un rôle certain dans ces édifications, qui paraissent être l'amorce d'un processus de sclérose. L'intensité de cette hyperplasie lymphoïde, avec épaississement de la trame, sans aucune lésion histologique caractéristique de la tuberculose, est tout à fait remarquable ».

Cette description a été confirmée par la suite par Mlle Robles (665), par Soli (759-760), par Consoli (195) et par Mangano (473). Mais c'est surtout à M. le Professeur Sabrazès (680) que l'on doit une étude délicate des modifications histologiques des ganglions infectés par les éléments filtrables tuberculeux. Nous ne saurions mieux faire que de reproduire, avec son autorisation, le remarquable exposé qu'il a publié en mai 1931. Partant de coupes de ganglions de premiers, deuxième et troisième passages, qui lui avaient été fournies par MM. Calmette et Valtis; puis de ganglions de deuxième, troisième, quatrième, cinquième et sixième passages qu'il avait bien voulu nous demander, M. le Professeur Sabrazès leur appliqua les méthodes de coloration suivantes : Ziehl-Neelsen, trichrome-Masson, Verocay, May-

Giemsa, bleu de toluidine-érythrosine-orange, qui lui permirent de remarquer les modifications suivantes. « On ne reconnaît pas, dans un bon nombre de ces ganglions, de disposition régulière en follicules, masses et cordons folliculaires. Le tissu lymphadénoïde n'est cependant pas raréfié, au contraire, pas plus que le tissu capsulaire et ses prolongements. De plus, sur un bon nombre de ces ganglions, le tissu lymphadénoïde n'est pas représenté sous l'aspect normal de follicules lymphatiques, à centre germinatif clair, où se trouvent des lymphoblastes en mitose, follicules bordés par un manchon de lymphocytes et de prolymphocytes denses. Le tissu lymphadénoïde forme, dans ces ganglions, des îlots, des nappes, des travées de formes irrégulières, séparées par des espaces sinusiens irréguliers, minces et inégaux; on ne reconnaît de centres germinatifs fort apparents que dans quelques-uns d'entre eux. On relève, dans ces ganglions, une hyperplasie lymphadénoïde aboutissant à la formation de foyers; quelques-uns de ces foyers sont composés de lymphocytes agminés; ces foyers, de très inégales dimensions, réalisent de très grossières ébauches de follicules; parfois ils refoulent la capsule.

« Nous avons constaté aussi une réaction capsulaire. Elle est caractérisée par une hyperplasie de fibroblastes et par une infiltration de lymphocytes associés à quelques rares lymphoblastes.

« Définissons de plus près ce qui ressort de l'examen des amas lymphadénoïdes du tissu ganglionnaire lui-même. De nombreux plasmocytes, les uns à noyau unique, d'autres à deux noyaux, sont associés aux lymphocytes. Le nombre des plasmocytes nous a paru bien plus élevé que dans les ganglions normaux du cobaye, peut-être au prorata des passages.

« Parmi les lymphocytes on note des formes petites, à noyau quasi-nu; des éléments à chromatine nucléaire très dense, pycnotique, à liséré cytoplasmique soit visible, soit

plus ou moins plasmolysé. Rappelons que dans les ganglions, à l'état physiologique, on rencontre toujours un certain nombre de lymphocytes à noyau pycnotique surtout en marge ou au sein des centres germinatifs des follicules. Dans ces ganglions, dus à l'inoculation de l'ultravirus tuberculeux, des lymphocytes pycnotiques sont essaimés dans la totalité de la coupe. Dans un ganglion de sixième passage, la pycnose à petits grains et la karyorrhexie étaient très marquées et accompagnées de polynucléose.

« Nous avons trouvé aussi un certain nombre de grandes cellules globuleuses, à noyau clair binucléolé, répondant à des cellules mères de lymphoblastes, cellules libérées du tissu réticulo-endothélial, cellules à cytoplasme basophile, qui s'apparentent aux hémocytoplastes de Ferrata, et que nous désignons du nom de prolymphoblastes, en raison de leur potentiel. Quelques-unes de ces cellules, qu'on ne saurait confondre avec les plasmocytes, ont un cytoplasme beaucoup plus étalé que normalement et nettement hyperbasophile dans les préparations colorées au May-Giemsa ou au bleu de toluidine-érythrosine-orange ; elles répondent à des formes d'hypermaturité cytoplasmique, se présentant avec les caractères de cellules de Türk d'origine prolymphoblastique ou lymphoblastique. Il en est, parmi ces grandes cellules, qui montrent des figures d'amitose ou qui ont deux noyaux évoluant en cellules dites de Rieder, subissant une hypermaturité nucléaire sans aboutir à une différenciation spécifique du cytoplasme. Nous n'avons pas vu de figures de karyocinèse nettes ; elles sont vraiment très exceptionnelles dans ces préparations. On trouve aussi des plasmocytes à deux noyaux. Parmi les plasmocytes, les figures de nucléolyse frappent par leur intensité, surtout dans certains de ces ganglions au delà du troisième passage.

« Le tissu réticulo-endothélial de ces ganglions n'est donc pas resté indifférent à l'hyperplasie. Un bon nombre de ces cellules sont en prolifération amitotique. Des éléments cel-

lulaires en résultent, qui montrent un noyau polymorphe, parfois d'aspect larvaire, noyau parsemé d'une poussière chromatidienne discrète, noyau souvent sans nucléoles. Ces cellules abondent en bien des points. Parmi ces cellules en prolifération, émanées du tissu réticulo-endothélial, nous avons discerné : a) des formes sphéroïdes, uninucléées, à gros noyau; b) des cellules monoblastiques et monocytaires donnant des macrophages; c) des cellules à noyaux multiples juxtaposés en mosaïque, comme en réalisent certaines tumeurs réticulo-endothéliales, cellules n'ayant pas la morphologie, la distribution nucléaire, la fréquence des mitoses, le gigantisme nucléolaire des cellules dites de Sternberg, de la lymphogranulomatose maligne, ni les dispositions marginales nucléaires et les contours cytoplasmiques à expansions des cellules de Langhans de la tuberculose ganglionnaire classique. Cette prolifération cellulaire se poursuit sans grande élaboration de fibrilles grillagées dans le stroma, sauf dans quelques-uns de ces ganglions et en des points limités qui sont broussailleux, après le trichrome de Masson et le Veroçay. Soulignons la formation de nids de réticulocytes à sept, huit éléments. Il est des points où ces cellules, qui affectent rarement le type épithélioïde, apparaissent plus volumineuses, mais restent unies en syncytium. L'intrication des éléments réticulocytaires, plasmocytaires, lymphocytaires, donne au tissu ganglionnaire, un aspect un peu moins condensé, moins aggloméré qu'à l'état normal. On ne trouve pas d'infiltration de polynucléaires: ces éléments ne sont représentés que par de rares polynucléaires neutrophiles pycnotiques isolés; ils étaient assez nombreux et pycnotiques dans un ganglion de sixième passage. Nous avons dépisté quelques éosinophiles qui n'étaient, dans ces ganglions d'ultravirus, nulle part très nombreux, sauf dans un ganglion de troisième passage, contrairement à ce qu'on observe, d'après Guardabassi, dans les poumons, la rate et même le hile des ganglions des animaux inoculés avec ce virus filtrant. Nous n'avons vu qu'un assez

petit nombre de Mastzellen dans ces ganglions. Pas de territoires nécrosés, sauf un, assez limité dans un ganglion de deuxième passage; pas d'exsudats fibrineux.

« Explorons la lumière des sinus lymphatiques, qui sont considérablement déformés dans les coupes de ces ganglions : aux lymphocytes moyens, sont associés d'assez nombreux grands lymphocytes, quelques lymphoblastes et des macrophages.

« Dans les capillaires sanguins, irrégulièrement distribués et assez effacés, on ne note pas d'hyperleucocytose. Les revêtements endothéliaux des bordures vasculaires présentent des figures d'amarose. Peu de réaction conjonctive périvasculaire.

« On constate de plus une hyperplasie des fibroblastes de la capsule et des travées capsulaires.

« Répétons que nous n'avons rencontré, dans ces coupes de ganglions, ni cellules du type Langhans, ni cellules ayant la morphologie nucléocytoplastique nette du type Sternberg, ni territoire caséux. Dans un ganglion de sixième passage, nous avons vu de gros éléments à noyaux clairs, à nucléole net, à cytoplasme basophile sur sa marge, dérivés pathologiques de plasmocytes rappelant un peu les cellules de Sternberg. Les phénomènes de pycnose des noyaux lymphocytaires sont plus marqués que dans un ganglion normal. Ces cellules lymphocytaires pycnotiques contrastent avec la vitalité des réticulocytes et des cellules bordantes endothéliales vasculaires et, d'autre part, avec la réaction hyperplasique des fibroblastes de la capsule et de ses prolongements. Les colorations au bleu de toluidine, au Ziehl-Neelsen, au May-Giemsa n'ont pas montré de germes microbiens sur ces coupes. Mais les examens sur frottis sont préférables; ils révèlent assez souvent, après un à trois passages, des bacilles de Koch ».

En résumé, « ces ganglions d'ultravirus montrent une hyperplasie lymphadénoïde avec un certain degré de pycnose lymphocytaire, traduisant les propriétés à la fois toxiques et excitatrices de l'ultravirus ; une réaction stimulante pro-

ductive réticulocytaire et plus modérément fibroblastique, une mise en jeu des plasmocytes. Ce tableau histopathologique n'est pas, bien loin de là, *ne varietur*: on note tantôt plus d'hyperplasie lymphadénoïde, sous la forme de petits néoganglions ou de zones nouvelles dans un ganglion pré-existant ; tantôt plus de pynose; tantôt plus de plasmocytose; tantôt une réticulocytose accusée. Dans un ganglion de deuxième passage, il existait un foyer de nécrose lymphadénoïde. Ce tableau ne rappelle guère la tuberculose classique banale des ganglions dans ses diverses modalités ainsi qu'on la trouvera exposée dans notre dernier travail sur ce sujet (*Gazette Hebd. des Sc. Méd. de Bordeaux*, n° 25 et 26, 1929).

« Il ne faut pas perdre de vue toutefois que, dans la tuberculose ganglionnaire classique (type Villemin) provoquée par le bacille de Koch acido-alcool-résistant non filtré, chez un même sujet, à côté de ganglions contenant des follicules tuberculeux et des nappes de caséification, il en est d'autres dans lesquels le bacille de Koch ne provoque, comme nous l'avons montré avec divers auteurs, que de l'hyperplasie lymphadénoïde avec pynose et réticulocytose. Il faut bien connaître ces cas chez l'homme ; une biopsie peut faire croire à une lymphocytomatose, comme chez un malade du Centre anticancéreux, observé récemment par nous, alors que d'autres ganglions à côté, contiennent des tubercules et signent la maladie. Il y a du reste en matière d'inoculation de virus filtrant, comme en matière du virus tuberculeux à bacilles de Koch non filtrés, à tenir compte de la quantité et probablement aussi de la qualité du virus, de sa répartition dans l'organisme, de la réactivité individuelle des animaux inoculés et de beaucoup d'autres facteurs toujours à l'étude. Ces divers facteurs expliquent les variétés des modifications histologiques dont nous avons donné un aperçu. Les hypertrophies ganglionnaires dues à l'ultravirus, si on les laisse évoluer, sont susceptibles de guérir et de se scléroser, sans qu'il survienne

une participation viscérale apparente (Paisseau et Oumansky) ».

2° MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES DES AUTRES TISSUS. —

a) *Poumons*. — Bien qu'ils paraissent macroscopiquement absolument sains, ils présentent cependant des modifications histologiques fréquentes. Mlle Roblès (665) estime même que c'est dans cet organe que se trouvent les lésions les plus nettes et les plus constantes. Elles consistent essentiellement dans une infiltration périvasculaire, constituant de véritables manchons (Soli, 759-761), surtout marquée autour des veines (Rigobello, 660) et composée de polynucléaires et d'éosinophiles.

Migliavacca (495-496), Guardabassi (355) ont observé également une infiltration et une prolifération interstitielles avec « épaissement notable des travées intervalvéolaires, et, dans beaucoup de zones, disparition des alvéoles avec substitution d'un tissu compact qui, à un certain grossissement, se montre constitué par des lymphocytes, des plasmazellen, des cellules épithéliales et des éosinophiles » (Guardabassi).

Mlle Roblès a vu également, en certains endroits, un véritable processus de tramite et de nombreuses infiltrations péribronchiques avec, par places, de la condensation pulmonaire. Elle considère ces lésions comme dépendantes les unes des autres et constituant les anneaux d'une chaîne à point de départ périvasculaire.

Migliavacca et Guardabassi insistent sur l'importance de l'éosinophilie pulmonaire. Ils rangent celle-ci dans le cadre des éosinophilies décrites au cours des infections torpides spécifiques chez l'homme et dans les infections tuberculeuses chroniques des bovidés, ainsi que chez le cobaye traité par la toxine tuberculinique. Tedeschi (790) a d'ailleurs constaté cette hystoéosinophilie pulmonaire chez les cobayes inoculés avec des bacilles tuberculeux tués ou avec diverses tuberculines. Ces éosinophiles seraient nés sur place pour Migliavacca. Ils ne seraient d'ailleurs, pour Te-

deschi, que l'expression d'une réaction d'immunité en général. Leur augmentation serait à rapprocher de celle qui est observée chez l'homme quand la toxi-infection est de faible ou de moyenne intensité.

Sweany (782) décrit, dans les poumons, des lésions de congestion ou de pneumonie, avec prolifération diffuse des cellules endothéliales et nombreuses cellules du type Sternberg. Les descriptions des autres auteurs ne concordent pas cependant avec celles de Sweany.

b) *Foie*. — Dans le foie, Consoi (195) a observé de l'hyperhémie et de l'infiltration lymphocytaire. Rigobello (660) a fait des constatations analogues et noté, de plus, quelques rares foyers de nécrose. Mlle Robles (665) enfin signale une augmentation des cellules de Kupfer et des noyaux de l'adventice des veines, et des infiltrations périveineuses, du même type que celles des poumons.

c) *Rate*. — Les coupes de rate montrent une hyperplasie folliculaire constante (Mlle Robles, 665 ; Lovisato, 450) et parfois des infiltrations périvasculaires et de petits foyers d'hémorragies capillaires (Lovisato), une transformation épithélioïde partielle des follicules (Robles) et même, dans certains cas, des cellules géantes (Zetchnovizer et Karout, 880).

d) *Sang*. — Nasta et Blechmann (521) ont constaté, dans le sang des cobayes, une polynucléose progressive de quarante-deux pour cent environ, chiffre normal, à soixante-cinq ou soixante-huit pour cent, et une diminution des éosinophiles, allant parfois jusqu'à leur disparition complète, mais passagère.

De Sanctis Monaldi (707) a décrit une légère anémie du type secondaire avec diminution des neutrophiles et des éosinophiles et augmentation des lymphocytes et monocytes et déviation à gauche de la formule d'Arneth. Ni la tuberculine filtrée, ni la tuberculine centrifugée et décantée, ni le filtrat chauffé à quatre-vingt degrés ne sont capables

de produire des modifications sanguines analogues. Seule, l'injection du culot de centrifugation de la tuberculine provoque un changement temporaire de la formule, changement attribué par Sanctis Monaldi aux corps et débris bacillaires qui s'y trouvent. L'auteur ajoute (709) que l'augmentation de la proportion lympho-monocytaire ne se produit que chez les animaux qui survivent à l'infection, tandis qu'elle diminue, jusqu'à devenir négative, chez ceux qui périssent de cachexie.

II. — Formes avec lésions rappelant la tuberculose classique

Elles ont été peu étudiées. On a admis tacitement que les lésions devaient ressembler, au point de vue histologique, comme au point de vue macroscopique, à celles que donne la tuberculose type Villemin.

Les examens que nous avons pu faire nous ont montré qu'il en était bien ainsi, dans les cas où les transmissions aboutissent à une tuberculose typique, rapidement progressive, comme dans nos neuvième et quatorzième séries. Mais tous les intermédiaires peuvent s'observer, depuis les lésions, en somme discrètes, que nous avons relatées dans les formes décrites plus haut, jusqu'à celles des tuberculoses évolutives classiques (F. Aubertin et V. Reynes).

C'est ainsi qu'à côté de ganglions montrant surtout une hyperplasie lymphoïde simple, il en est d'autres où l'on voit s'accroître les phénomènes de pycnose, et presque toujours parallèlement les réactions des formations conjonctives et réticulaires. Un stade de plus, et le ganglion est caséux. Dans les formes que nous avons décrites avec M. E. Aubertin sous le nom de formes caséuses simples, ou encore de formes caséuses abortives, on ne trouve qu'un peu de caséum au point d'inoculation, ou quelques ganglions

caséux, lésions susceptibles de régresser et souvent non transmissibles en série. Les abcès caséux de la paroi ou des ganglions sont alors presque toujours entourés d'une enveloppe fibreuse épaisse, en dessous de laquelle, en cas d'adénite, on ne trouve plus ou presque plus de tissu lymphoïde.

La même réaction fibreuse s'observe aussi, souvent, dans les formes nodulaires décrites par Arloing, où l'on ne trouve à l'autopsie que quelques nodules discrets dans les viscères. Dans certains cas, ces formations sont incomplètement évoluées; au centre existe un amas confus de cellules dégénérées avec pycnose plus ou moins accentuée. Autour de cette zone, se groupent de nombreuses cellules mononucléaires, polyédriques ou arrondies, et, à la périphérie, existe une zone fibreuse qui sépare le nodule du parenchyme normal. Dans d'autres cas, le centre est occupé par un véritable caséum. Dans toutes ces lésions, il est exceptionnel de rencontrer des cellules géantes. Quant aux vaisseaux, ils sont fréquemment entourés de manchons inflammatoires péri-vasculaires à mononucléaires et polynucléaires.

Il serait intéressant d'étudier les modifications histologiques qui président à la résorption, que l'on constate parfois, des lésions caséuses ou nodulaires, et de voir notamment s'il se produit une cicatrice fibreuse persistante, comme dans les processus naturels de guérison de la tuberculose chez l'homme. Macroscopiquement, du moins, on ne trouve, dans ces cas, aucune trace des lésions disparues. Le tissu fibreux lui-même qui les entourait doit être résorbé à son tour.

III. — Formes filtrables du virus tuberculeux et cultures de tissus

Policard et Dufourt (630), partant du fait que l'inoculation de bacilles tuberculeux à des cultures de tissus, permet de reproduire, *in vitro*, les lésions initiales de la tubercu-

lose, ont étudié l'action des filtrats de cultures, en eau peptonée, de bacilles humains et aviaires, sur des cultures de tissu pulmonaire d'embryons de poulet de deux semaines (technique de Borrel). Les éléments filtrables n'ont qu'une action perturbatrice minime sur de telles cultures. Il faut de fortes doses (parties égales de filtrats et de milieu nutritif) pour en amener l'arrêt. Les éléments mésenchymateux paraissent seuls touchés: vacuolisation de la zone centrale du protoplasma, spécialement des macrophages, mais aussi, quoique plus tardivement, des fibroblastes. La quantité des karyocinèses observables paraît nettement plus élevée dans les cultures de tissus qui ont reçu quelques gouttes de filtrats tuberculeux. Mais il est difficile aux auteurs de dire si ces modifications cellulaires sont spécifiques ou, au contraire, en rapport avec les modifications fatales que subit le milieu par suite de l'addition des filtrats.

CHAPITRE VII

Les réactions allergiques

Les réactions allergiques ont été recherchées soit à l'aide de tuberculine, soit à l'aide de filtrats de cultures de bacilles de Koch.

1° RÉACTIONS TUBERCULINIQUES

Dès 1921 Mac Junkin (395) avait vu que les filtrats de liquide péritonéal et des organes de cobayes tuberculeux provoquent chez le cobaye normal la sensibilité à la tuberculine. Mais c'est à Arloing et Dufourt (18 et suiv.) qu'on doit d'avoir établi les règles précises de cette recherche. Nous ne reviendrons pas sur la nécessité qu'il y a à n'employer que de la tuberculine filtrée, la tuberculine brute contenant en effet des corps et débris bacillaires susceptibles d'être retrouvés dans les ganglions des cobayes.

Arloing et Dufourt ont montré qu'il faut se servir, pour l'intradermo-réaction, de tuberculine brute faiblement diluée (du dixième au centième), dont on injecte deux dixièmes de centicube dans le derme des animaux. Dans la forme latente (ou éphémère des auteurs), la réaction leur a paru croître progressivement, pendant une huitaine de jours, puis décroître, après une période antéallergique variable. Lorsque l'allergie ne se manifeste plus par des in-

tradermo-réactions avec des dilutions de tuberculine au cinquantième, on peut encore obtenir des résultats avec des dilutions au vingt-cinquième ou au dixième. Quinze à vingt jours après la dernière réaction positive avec la tuberculine au cinquantième, l'anallergie devient absolue pour toutes les dilutions.

La période antéallergique avait d'abord paru à Arloing et Dufourt avoir une durée de vingt-quatre jours environ; mais plus tard, ces auteurs s'aperçurent qu'elle n'a pas une durée constante et peut s'étendre sur plusieurs mois.

Ces résultats furent confirmés par la suite par : Van Beneden (80), Bocchini (104), Cluzet, Chevallier et Koffman (192), Kirchner (421), Lindermann et Bang Dscheng Li (444), Nègre et Valtis (539), Mlle Togounoff (797), Véber et Jónesco (857).

Pour certains auteurs l'intradermo-réaction à la tuberculine est inconstante : Boquet, Nègre et Valtis (112), Partearroyo (598 *bis*).

L'âge des animaux aurait peut-être une certaine influence. Ainsi Valtis (815) a observé que les cobayes nouveaux-nés, inoculés avec un millième de milligramme de bacille de Koch, réagissent peu ou même pas du tout alors que les adultes réagissent fort bien à la même dose.

Cela dépend surtout, semble-t-il, du moment où l'intradermo-réaction est faite. Si on est en présence d'un virus labile, la réaction peut n'être positive que pendant un temps assez court et on peut fort bien ne pas déceler la période allergique, si l'on ne pratique pas la recherche à des intervalles réguliers et rapprochés. C'est ce qui peut expliquer les échecs de quelques expérimentateurs tels que Bohart Buby (105), Casagrandi (176), Mantoux et Paraf (474), Sotiriou (763).

L'apparition de la période allergique ne correspond pas à la présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions. L'autopsie peut révéler une hypertrophie ganglionnaire avec bacilles, alors que la réaction reste encore négative

(Arloing et Dufourt, 35 ; Oumansky, 575). Nous-même avons vu l'intradermo-réaction négative avec une dilution de tuberculine au cinquantième, chez un cobaye dont nous avons déjà parlé, et qui, inoculé depuis deux mois, présentait deux ganglions caséeux dans l'aine, ganglions à partir desquels nous avons pu obtenir une belle souche de bacilles acido-résistants (souche 41-35).

L'intradermo-réaction est la méthode couramment employée. Signalons cependant que Manganotti (473) a pratiqué, avec succès, l'ophtalmoréaction.

2° RÉACTIONS AUX FILTRATS DE CULTURE

Certains expérimentateurs se sont demandé si l'intradermo ou la cutiréaction au filtrat de culture de bacilles de Koch ne serait pas susceptible de donner de meilleurs résultats que la tuberculine, chez les animaux et même chez l'homme supposés atteints d'une infection due aux éléments filtrables.

Popper et Raileanu (631-633) affirment que le filtrat chauffé de cultures de bacilles de Koch est plus électif que la tuberculine, pour la mise en évidence de cette infection. De même les filtrats sont, pour ces auteurs, le meilleur réactif pour déceler les infections tuberculeuses congénitales, chez les enfants nouveau-nés.

Arloing et Dufourt (37-38) ont constaté aussi que les filtrats non chauffés provenant de cultures de bacilles de Koch peuvent éveiller une réaction allergique positive, dans certaines formes de tuberculose humaine de l'adulte, et qu'il existe un rapport inverse entre la gravité de l'évolution tuberculeuse, avec déchéance de l'état général, et l'intensité de la cuti-réaction au filtrat, mais sans toutefois que cette cuti-réaction ait une valeur spécifique, quant au rôle possible joué par les éléments filtrables.

Sterling-Okunienwski (768) refuse au contraire, à une telle recherche, toute valeur diagnostique ou pronostique et

met les réactions positives sur le compte du traumatisme fait par l'aiguille.

Herrold et Saelhof (374-684) ont obtenu des réponses variables chez l'homme, à la suite de cuti-réactions au filtrat de souches avirulentes de bacilles tuberculeux.

Enfin Paiseau, Valtis et Van Deinse (586) ont constaté qu'il existe des enfants qui ont une sensibilité marquée vis-à-vis des filtrats tuberculeux; alors que l'intradermo-réaction à la tuberculine, même à des concentrations élevées, reste toujours négative. Ces auteurs appellent ce phénomène une « réaction dissociée au filtrat et à la tuberculine ».

La question est encore à l'étude. Il nous semble d'ailleurs qu'il ne faut envisager cette question qu'avec une certaine prudence en clinique humaine, puisqu'il s'agit en somme d'inoculer des filtrats dont la virulence est indéterminée pour l'homme.

3° PHÉNOMÈNE DE KOCH

A cette question de l'allergie, nous devons rattacher la production des phénomènes de Koch que quelques expérimentateurs ont pu réaliser.

Debré, Lelong et Bonnet (223) ont vu apparaître une réaction cutanée du type nécrotique, à la suite de deux injections sous-cutanées de filtrats, séparées par un intervalle de vingt-cinq jours.

Valtis, Saenz et De Sanctis Monaldi (821), dans trois cas sur quatre, ont obtenu un phénomène de Koch typique, par inoculation de filtrats à des cobayes qui avaient reçu, un mois avant, une injection de bacilles de Koch.

Inversement, par inoculation de fortes doses de bacilles tuberculeux à des cobayes préalablement injectés avec des filtrats, Paraf (594) a vu apparaître parfois des phénomènes escharrotiques du type phénomène de Koch.

Enfin Van Beneden (80) a observé des faits analogues chez des cobayes infectés préalablement soit avec des pro-

duits tuberculeux, soit avec des filtrats de produits bacillifères.

Nous avons eu l'occasion nous-même de voir apparaître quelques rares phénomènes de Koch typiques, à la suite d'injections de filtrats pratiquées chez des animaux préalablement inoculés soit avec des filtrats, soit avec des bacilles tuberculeux. Nous rapporterons plus loin ces faits qui ont été observés au cours d'expériences d'immunisation ou de thérapie par les éléments filtrables du virus tuberculeux.

CHAPITRE VIII

Pouvoir antigénique et pouvoir immunisant des éléments filtrables du virus tuberculeux

I. — Recherche des anticorps développés par inoculation des éléments tuberculeux filtrables

La recherche des anticorps, chez les animaux infectés par les éléments tuberculeux filtrables a été peu pratiquée jusqu'ici. Cependant Fontès (324) pense qu'à ces éléments filtrables « se trouve intimement liée la fonction antigénique et que c'est à eux qu'il faut attribuer la responsabilité de la phase primordiale agressive du processus infectieux » (p. 60). Mais rien ne permet à l'heure actuelle d'appuyer cette conception de faits expérimentaux.

Bocchini (104) a recherché la déviation du complément chez les cobayes inoculés avec des filtrats tuberculeux et ne l'a jamais trouvée nettement positive.

Valtis et Lacomme (820) ont trouvé des anticorps tuberculeux dans les filtrats de produit de broyage de fragments d'organes et de ganglions appartenant à des nouveau-nés de mères tuberculeuses. Ils ont recherché ces anticorps avec l'antigène de Nègre et Boquet, selon la méthode de Calmette et Massol, en employant des doses fixes de filtrats et des doses croissantes d'antigène.

Valtis et Van Deinse (824) ont inoculé, à trois reprises,

dans les veines d'un cheval, cinquante centicubes de filtrats de voiles très jeunes de souche Vallée sur Sauton. Le sérum de ce cheval ne présentait auparavant aucun pouvoir flocculant vis-à-vis d'une dilution de tuberculine au vingtième. A la suite de ces trois injections, le sérum flocculait, en présence de filtrats, mais non de tuberculine. D'autres injections de filtrat ont été faites, suivies des mêmes résultats : flocculation en présence de filtrat seulement. Ce n'est que quatre mois après la première inoculation que le sérum a commencé à présenter un faible pouvoir flocculant vis-à-vis de la tuberculine au vingtième. Quatre mois après la cessation des injections, ce pouvoir flocculant a disparu, aussi bien pour le filtrat que pour la tuberculine. Mais une seule réinoculation de filtrat a suffi pour le faire réapparaître, d'une manière même plus intense qu'auparavant, vis-à-vis du filtrat. Avec la tuberculine, au contraire, la flocculation ne put être obtenue, alors, qu'en présence de fortes doses de sérum et à un degré très faible.

La technique de ces recherches fut la suivante : dans une série de tubes, les auteurs ont mis un centicube de filtrat par tube ; dans une autre série, un centicube d'une dilution de tuberculine au vingtième. A chaque série, ils ont ajouté trois dixièmes, deux dixièmes, un dixième de centicube de dilutions croissantes de sérum. Les tubes témoins contenaient un centicube de filtrat ou de tuberculine ou des différentes dilutions de sérum.

Tels sont les seuls essais effectués, à notre connaissance, pour la recherche des anticorps, après inoculation expérimentale de filtrats tuberculeux.

II. — Essais d'immunisation des animaux par inoculation d'éléments tuberculeux filtrables

Dès 1921, Mac Junkin (393) se demandait si le filtrat de liquide péritonéal de cobayes tuberculeux, susceptible de

sensibiliser l'animal à la tuberculine, n'était pas capable de lui conférer une certaine immunité contre l'infection tuberculeuse expérimentale.

En 1925 Paraf (594), au cours d'études sur l'allergie, a pratiqué chez le cobaye cinq inoculations de quantités croissantes (0 cc. 5. à 5 cc.) de filtrat de liquide de péritonite allergique de cobayes. Il a constaté que ces injections provoquent, chez le cobaye, l'apparition d'une période allergique, d'une durée de trois à quatre mois, pendant laquelle la dose de un millième de milligramme de bacilles de Koch n'a jamais provoqué aucun phénomène local ni général, chez les animaux préparés par le filtrat. Leur autopsie a montré l'absence totale de lésions tuberculeuses. Mais une dose plus forte de bacilles de Koch (un dixième de milligramme) a suscité une tuberculose classique mortelle.

Ces expériences semblent surtout avoir été conduites pour étudier les propriétés immunisantes des liquides de réaction allergique. Mais on peut aussi bien se demander si les phénomènes observés ne sont pas dus à la présence, dans le liquide péritonéal de cobayes tuberculeux, d'éléments filtrables du bacille de Koch. C'est ce qu'admettent Boquet, Nègre et Valtis (112), puis Valtis et Saenz (825) qui, en répétant les expériences de Paraf, ont remarqué que les animaux préparés par les filtrats de péritonite allergique présentent des infections ganglionnaires latentes, analogues à celles que donnent parfois les éléments tuberculeux filtrables. Notons d'ailleurs que les expériences de Valtis et Saenz ont abouti à des résultats moins nets que celles de Paraf. Il est vrai qu'ils n'ont opéré que sur des animaux jeunes.

Arloing, Thévenot, Dufourt et Malartre (30) sont aussi d'avis que les animaux préparés par les filtrats résistent bien mieux que les témoins. Dans ces expériences les animaux ont présenté une tuberculose ganglionnaire discrète, localisée, ou même une résistance absolue, à condition de ne pas injecter de trop fortes doses de bacilles très viru-

lents. Cette résistance est encore plus manifeste si l'on fait aux cobayes des injections répétées de filtrats (Arloing et Thévenot, 36). Un cobaye ayant subi ainsi plusieurs injections d'un filtrat, provenant d'une ascite de cobaye tuberculeux et éprouvé huit mois après avec un centième de milligramme de bacilles de Koch, tuant les témoins en deux ou trois mois, avec des lésions classiques généralisées, mourut après plus de six mois et présenta des lésions scléreuses des ganglions et des organes (Arloing, Dufourt et Dechaume, 48).

Enfin Pinolini (628) a constaté que l'inoculation sous-cutanée d'une petite quantité de culture fraîche de bacilles de Koch, susceptible de déterminer, chez le cobaye normal, une tuberculose classique mortelle, a provoqué, chez des animaux préalablement traités avec un filtrat de crachats riches en bacilles, une tuberculose rarement mortelle, limitée aux ganglions lymphatiques et parfois seulement à ceux correspondant au point d'inoculation.

Ainsi, l'injection prémonitoire de filtrats de produits tuberculeux protégerait les animaux contre une infection spécifique ultérieure, à condition que celle-ci ne soit pas trop massive et qu'elle soit provoquée à un moment opportun. Ce dernier facteur interviendrait d'abord parce qu'il faut, sans doute, à l'immunité, un certain temps pour se constituer; ensuite, parce que l'infection par les éléments filtrables du virus tuberculeux est souvent passagère. Or on sait que « dans l'infection bacillaire, il n'y a immunité ou, plus précisément, résistance aux surinfections, que si le sujet demeure parasité par quelques éléments du parasite spécifique » (Calmette, 163).

Les recherches des auteurs précédents, qui paraissent à peu près concordantes pour établir l'existence d'un pouvoir immunisant propre aux éléments tuberculeux filtrables, ne concordent pas cependant avec celles de Cleaveland Floyd et Margaret Chase Herrick (291). Ces auteurs ont soumis des cobayes à des inoculations répétées (neuf à

quatorze), de un centicube chaque fois, de filtrats de crachats bacillifères, autolysés à l'étuve, filtrats déterminant, chez les animaux, des infections ganglionnaires latentes classiques avec présence de bacilles acido-résistants dans les frottis de ganglions. Ils ont inoculé ensuite ces cobayes, ainsi préparés, avec de faibles doses de bacilles de Koch virulents. Ces animaux ont succombé dans les mêmes délais et avec les mêmes lésions de tuberculose généralisée que les cobayes témoins.

III. — Recherches personnelles sur le pouvoir immunisant des éléments tuberculeux filtrables

Avec M. E. Aubertin, nous avons tenté à notre tour d'immuniser des cobayes à l'aide d'injections de filtrats tuberculeux, mais n'avons pas obtenu de résultats appréciables, ainsi qu'en témoignent les protocoles des expériences que nous allons rapporter.

Nous diviserons ces expériences en trois séries :

1° Essai d'immunisation par inoculation unique ou répétée de filtrats dans les ganglions de cobayes.

2° Essai d'immunisation par inoculation sous-cutanée de filtrats.

3° Essai d'immunisation par injections sous-cutanées de filtrats et d'une émulsion de tapioca.

Dans toutes ces expériences, un temps variable après les inoculations de filtrats, les animaux ont été éprouvés à l'aide d'une quantité, approximativement connue, de bacilles de Koch. Dans ce but, nous avons pesé, sur une balance sensible au dixième de milligramme, un milligramme de bacilles tuberculeux (souche personnelle récemment isolée de crachats), prélevés sur pommes de terre, desséchés entre deux feuilles de papier buvard stérilisées, puis par un séjour d'une demi-heure à 37°. Par des dilutions successives

de cette émulsion au dixième, nous avons obtenu les doses infectantes recherchées. Chaque émulsion était longuement agitée, en présence de perles de verre, puis maintenue à l'étuve à 37°, pour en parfaire l'homogénéité. A l'autopsie de quelques-uns de ces animaux, nous avons prélevé des fragments d'organes en vue de l'examen histologique des lésions. Cet examen a été pratiqué par M. le Professeur G. Dubreuil.

1. - *Essais d'immunisation des cobayes par injection intra-ganglionnaire de filtrats*

A. — INOCULATION INTRA-GANGLIONNAIRE UNIQUE

PREMIÈRE SÉRIE. — Elle comprend des cobayes qui nous ont servi à faire des passages intra-ganglionnaires et qui ont survécu à l'infection.

Nous laissons de côté une expérience portant sur trois cobayes, dans laquelle l'inoculation d'épreuve a été effectuée avec une quantité trop faible de bacilles de Koch (trois dix-millionième de milligramme). Elle ne nous a donné aucun résultat.

Premier lot. — Il comprend deux cobayes, D 84 et D 85. Le D 84 a reçu, le 6 juin 1930, un centicube de filtrat de crachats, dans les ganglions carotidiens. Ces ganglions ont été prélevés 11 jours après, pour faire des passages. Le D 85 a été inoculé le 14 juin 1930 dans les ganglions carotidiens, à l'aide d'un centicube d'un filtrat de crachat ; les ganglions ont été prélevés 7 jours après.

Ces deux cobayes, plus un témoin, le 59-23, ont été éprouvés, le 19 mars 1931, soit 9 mois après l'injection de filtrat, par inoculation de un millionième de milligramme de bacilles de Koch.

Le D 85 est mort le 13 mai 1931 : autopsie négative ; aucun bacille sur les frottis d'organes et de ganglions. Le D 84 est mort le 18 mai 1931 : autopsie négative ; aucun bacille sur

les frottis. Le 59-23, témoin, est mort le 1^{er} mai 1931. A l'autopsie, deux ganglions caséeux dans l'aine, abondant liquide d'ascite ; hypertrophie des ganglions trachéo-bronchiques, bacilles de Koch sur les frottis de rate, de foie et de ganglions.

Deuxième lot. — Il comprend deux cobayes, D 49 et 16-23. Le D 49 a reçu, le 2 juin 1930, dans les ganglions cervicaux, une partie de l'émulsion d'un ganglion d'un autre cobaye inoculé avec un filtrat de crachats (2^e passage). Les ganglions ont été prélevés 14 jours après. Le 16-23 faisait partie de la même série que le D 84 du lot précédent et a subi le même traitement.

Ces deux cobayes, plus un témoin, le 52-23, ont été éprouvés, le 19 mars 1931, par inoculation de un cent-millième de milligramme de bacilles de Koch.

Le 16-23 est mort le 19 mai 1931. Pas de chancre d'inoculation ; deux petits ganglions à centre ramolli sous la peau de l'aine ; foie et rate normaux ; poumons broncho-pneumoniques. Quelques bacilles sur les frottis d'organes. Le D 49 a donné naissance à deux petits, le 10 mai 1931. Mort le même jour. A l'autopsie : pas de chancre d'inoculation ; ganglions iliaques, rétrosternaux et trachéobronchiques caséeux ; rate caséuse. On comptait une dizaine de tubercules sur les poumons ; foie scléreux. Bacilles de Koch sur tous les frottis.

Le 52-23, témoin, est mort le 4 mai 1931. Tuberculose typique très étendue, avec chancre d'inoculation et ganglions caséeux partout.

A noter que les animaux vivant dans la même cage, D 49 et 16-23, c'est-à-dire les animaux de la même série, préparés par les filtrats, ont rongé le chancre d'inoculation et une partie du foie de cet animal, témoin.

En résumé, dans le premier lot, les deux animaux préparés ne présentent aucune lésion et on ne trouve pas de bacilles dans leurs organes ; le témoin, au contraire, a deux ganglions caséeux et des bacilles sont décelés dans les frottis d'organes. Dans le deuxième lot, le témoin seul fait un

chancre d'inoculation ; il présente de plus des lésions tuberculeuses très étendues. Les deux animaux préparés ont, sans doute aussi, des lésions, mais hors de proportion avec celles du témoin.

DEUXIÈME SÉRIE. — Cette série comprend quatre cobayes, 63-79, 63-43, 63-92, 91-139 et en outre un témoin.

Les quatre premiers reçoivent, le 21 novembre 1931, dans les ganglions du cou, un centicube de filtrat d'organes de cobayes tuberculeux.

Les 63-92 et 91-139 meurent cachectiques, respectivement le 14 décembre et le 19 décembre (forme cachectisante). Autopsie négative ; pas de bacilles dans les ganglions inoculés ni dans la rate.

Les deux survivants sont éprouvés le 10 janvier 1932, soit un mois et demi après l'inoculation de filtrat, à l'aide d'une injection de un cent-millième de milligramme de bacilles de Koch. Le 63-43 meurt le 6 février présentant des nodules tuberculeux sur la rate. Les ganglions mésentériques, trachéo-bronchiques et rétrosternaux sont augmentés de volume et scléreux ; poumons broncho-pneumoniques ; foie normal. Examen histologique. Rate : nombreux nodules tuberculeux dans la pulpe blanche. Ganglions : réaction fibreuse à la périphérie ; grosses lésions du parenchyme avec nodules tuberculeux et zones de dégénérescence. Foie : lésions périportales encore discrètes mais nettes.

Le 63-79 donne naissance à trois petits le 3 mai 1932. Il est sacrifié le 8 octobre, très gras ; autopsie négative. Le témoin est sacrifié le même jour et présente pour toute lésion une augmentation de volume de tous les ganglions avec présence de bacilles de Koch.

En résumé, dans cette série, où le témoin n'a présenté que des lésions minimales, un des animaux préparés par les filtrats est resté sain, mais un autre a montré, par contre, des lésions plus importantes que le témoin.

B. — INOCULATIONS INTRAGANGLIONNAIRES RÉPÉTÉES

Quatre cobayes, 63-87, 4-25, 64-29 et 6-34 reçoivent trois injections de deux filtrats différents d'organes de cobaye tuberculeux. Ces inoculations sont faites à la dose de 1 cc., le 2 décembre 1931, dans les ganglions de l'aîne droite, le 15 décembre dans les ganglions de l'aîne gauche et le 22 décembre dans les ganglions du cou.

Le 11 janvier 1932, ces cobayes sont éprouvés par inoculation de un cent-millième de milligramme de bacilles de Koch.

Le 64-29 meurt le 24 mai. A l'autopsie, pas de chancre d'inoculation, foie scléreux, rate triplée de volume, hypertrophie marquée de tous les ganglions, quelques tubercules sur les poumons. Examen histologique : nombreux follicules tuberculeux sans cellules géantes dans la rate ; dans les ganglions amas de follicules tuberculeux à cellules épithélioïdes, quelques cellules géantes et, à la périphérie, zone d'infiltration œdémateuse ; au niveau des poumons, follicules tuberculeux multiples, avec cellules épithélioïdes et cellules géantes ; dans le foie, formations tuberculeuses périportales, à cellules géantes, atrophie et disparition des deux tiers du parenchyme ; seules les zones sus-hépatiques sont encore reconnaissables.

Le 4-25 est mort le 27 mars 1932. Autopsie : lésions tuberculeuses très discrètes sur les divers organes ; un nodule caséeux au point d'inoculation, avec ganglion satellite. Bacilles de Koch sur les divers organes. Examen histologique : dans le foie, nombreux foyers de dégénérescence, inflammation périportale et néoformations biliaires ; dans la rate, on voit, à côté de parties saines, des zones contenant de gros nodules tuberculeux, à cellules épithélioïdes, sans cellules géantes ; dans les poumons, nombreux nodules inflammatoires ; ganglions médiastinaux entièrement transformés en follicules tuberculeux confluents à centre dégénéré.

Le 63-11 est mort de broncho-pneumonie dans le courant du mois de septembre, huit mois après l'inoculation d'épreuve, ne présentant aucune lésion tuberculeuse. Le 63-87 est sacrifié

le 8 octobre 1932. A l'autopsie : rate augmentée de volume, congestionnée, sans lésion apparente ; foie scléreux ; nodules tuberculeux très nombreux sur les poumons ; ganglions mésentériques caséeux.

Cependant le témoin, sacrifié le 10 octobre 1932, présentait, pour toute lésion, un ganglion caséeux dans l'aine correspondant au point d'inoculation et quelques tubercules sur la rate.

Dans cette série, malgré l'absence de lésion chez un des quatre animaux éprouvés (le 63-11), l'étendue des lésions observées chez les autres animaux montre, par rapport au témoin, que leur préparation préalable par les filtrats n'a eu aucun effet.

2. — *Essai d'immunisation par inoculations sous-cutanées, répétées de filtrats*

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Trois cobayes, 75-37, 70-37 et 24-48, reçoivent, sous la peau, du 15 juin au 15 juillet 1931, neuf injections de un centicube d'un même filtrat de crachat. L'un d'eux, le 75-37, meurt le 23 septembre 1932. Son autopsie ne révèle aucune lésion ; aucun bacille n'est décelé sur les frottis d'organes et de ganglions.

Les deux autres sont éprouvés, le 11 janvier 1932, par inoculation de un cent-millième de milligramme de bacilles de Koch. Le 70-37 meurt le 11 avril 1932. On trouve quelques ganglions caséeux dans le péritoine ; le foie et les poumons sont bourrés de nodules tuberculeux ; la rate est augmentée de volume mais sans lésion. Les coupes histologiques montrent dans les poumons des lésions de pneumonie massive ; tous les organes présentent des lésions classiques de tuberculose. Le 24-48 meurt le 19 juillet 1932. Il présente également des nodules tuberculeux sur les organes ; les ganglions

mésentériques et médiastinaux sont caséux. Cependant le témoin est sacrifié au début d'octobre 1932. Il présente, pour toute lésion, un ganglion inguinal caséux.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — Six cobayes reçoivent sous la peau du flanc, les 27 mai, 3 juin et 15 juin 1931, 1 cc. de trois filtrats différents de crachats bacillifères. Les six animaux présentent une intradermo-réaction négative, le 24 juin, mais positive le 7 juillet (2/10 d'une dilution au 1/10).

Deux d'entre eux, 72-37 et 90-37, sont éprouvés le 18 juillet 1931 à l'aide d'une injection de un cent-millième de milligramme de bacilles de Koch. Un témoin, le 21-23, reçoit la même quantité.

Le 72-37 meurt le 22 mars 1931 et présente, à l'autopsie, des lésions tuberculeuses typiques sur les organes et les ganglions sont caséux. Le 90-37 meurt le 14 septembre 1931 de tuberculose généralisée, à prédominance médiastino-thoracique. L'examen histologique montre une forte congestion de la rate, avec nombreuses cellules géantes ; les poumons sont atteints de broncho-pneumonie et contiennent de nombreux nodules disséminés ; les ganglions sont entièrement tuberculisés et caséux. Cependant le témoin meurt le 11 novembre seulement. Il présente des lésions typiques et avancées de tuberculose.

Un autre cobaye, 50-37, est éprouvé le 18 juillet également, mais par une dose plus faible : un quatre-cent millième de milligramme seulement. Il meurt le 17 décembre 1931, en présentant des lésions tuberculeuses classiques. Son témoin meurt un mois plus tard, le 15 janvier 1932, avec les mêmes lésions.

Enfin deux autres cobayes, les 78R et 4-42, sont éprouvés le 10 janvier 1932, c'est-à-dire un mois après la dernière injection de filtrat, par l'inoculation de un cent millième de milligramme de bacilles de Koch. Le 78R meurt le 18 mai 1932. Ses poumons sont bourrés de nodules tuberculeux ; la rate est très augmentée de volume ; le foie est normal. Examen histologique : le foie présente des lésions inflammatoires périportales,

les poumons et les ganglions montrent des lésions tuberculeuses diffuses avec cellules épithélioïdes. Le cobaye 4-42 et le témoin sont sacrifiés au début d'octobre 1932. Ils présentent, pour toute lésion, quelques ganglions inguinaux et médiastinaux augmentés de volume et contenant des bacilles acido-résistants.

En résumé, l'inoculation sous-cutanée répétée de filtrats, contenant certainement des éléments filtrables du virus tuberculeux, ne semble avoir conféré aux animaux aucune préservation vis-à-vis des doses injectées de bacilles de Koch, doses pourtant assez faibles.

3. - *Essai d'immunisation par injections sous la peau de filtrats et de tapioca*

Nous inspirant des recherches de Ramon, montrant le rôle de stimulation qu'exerce l'inflammation produite par certaines substances inertes sur le pouvoir d'immunisation, développé dans l'organisme, par divers antigènes, nous nous sommes demandé, avec M. E. Aubertin, si des injections de tapioca ne seraient pas susceptibles de renforcer l'immunité créée, d'après quelques auteurs, par inoculation de filtrats.

Cinq cobayes reçoivent, sous la peau du flanc, les 27 mai, 3 juin et 15 juin 1931, 1 cc. de trois filtrats différents de crachats bacillifères. Le même jour nous avons injecté, en un point différent, 1 cc. d'une émulsion stérilisée de tapioca à 1 % dans de l'eau physiologique. De plus, entre les inoculations de filtrats, nous avons renouvelé les injections de tapioca, à sept reprises différentes. Il est à noter que cette substance n'a jamais provoqué d'inflammation chez nos cobayes.

Le 7 juillet les cinq animaux réagissent à la tuberculine. Le 18 juillet l'un d'eux, 17-37, est éprouvé avec un cent millième de milligramme de bacilles de Koch, et un autre 82R, par un

quatre cent millième de milligramme. Le 82R est mort le 20 janvier. Il présentait des lésions de tuberculose généralisée. Son témoin est mort, cinq jours avant, présentant les mêmes lésions. Le 17-37 est mort le 8 janvier 1932. Il était très gras, mais n'en présentait pas moins des lésions tuberculeuses très avancées de tous les organes. L'examen des coupes a révélé : dans le foie des zones de dégénérescence et de nécrose très étendues, à côté de zones moins lésées, où dominaient des lésions inflammatoires périportales; la rate était entièrement farcie de nodules tuberculeux, sauf quelques zones superficielles où l'on trouvait encore cordons de Billroth et sinus veineux; les ganglions trachéobronchiques étaient entièrement tuberculisés. Le cobaye témoin est mort le 19 avril 1932 avec des lésions de tuberculose classique, tant au point de vue macroscopique que microscopique.

Enfin le cobaye 21-37 fut éprouvé en janvier 1932. Ce cobaye et son témoin ont été sacrifiés en octobre 1932. Ils ne présentaient tous deux qu'une augmentation de volume des ganglions voisins du point d'inoculation.

En résumé, les injections associées de filtrats tuberculeux et de tapioca ne semblent pas avoir modifié les résultats négatifs que nous avons obtenus par les injections de filtrats seuls.

Il ressort de ces recherches, que si, dans l'une de nos expériences (premier essai d'immunisation par voie ganglionnaire), les cobayes préparés semblent avoir montré une certaine résistance à des inoculations d'épreuve, d'ailleurs très faibles, dans toutes les autres expériences, les résultats ont été complètement négatifs, quelles que fussent la voie d'inoculation, le nombre des injections vaccinales et les délais écoulés entre celles-ci et les injections d'épreuve.

IV. — Essais de traitement de la tuberculose expérimentale par des injections répétées de filtrats tuberculeux

Etant donnée la faible virulence habituelle des éléments tuberculeux filtrables, on pouvait se demander si les inoculations de filtrats à des animaux déjà tuberculisés, ne seraient pas capables de produire, chez eux, une série de réactions susceptibles de les aider à surmonter l'infection. Ce sujet n'a été abordé, à notre connaissance, que par Arloing et Thévenot (36-46).

Dix cobayes ont été inoculés, par ces auteurs, avec un centième de milligramme d'une souche de bacilles de Koch. Huit ont été ensuite traités par des filtrats de la même culture. Les deux témoins sont morts en quatre-vingt-dix et cent cinq jours avec d'énormes lésions tuberculeuses. Deux des autres animaux sont morts accidentellement, après un et deux mois, sans aucune lésion.

Parmi les survivants : un cobaye ayant reçu quinze centicubes de filtrats, en six injections, meurt en quatre mois, avec des lésions ganglionnaires et pulmonaires nettes ; un autre, traité avec vingt-trois centicubes de filtrats, en huit injections, meurt en six mois avec de très rares tubercules visibles dans les organes ; un troisième meurt, au bout de sept mois (il avait reçu vingt-huit centicubes de filtrats en neuf injections) présentant simplement une petite plaque caséuse au point d'inoculation. Des deux autres cobayes, l'un est mort après sept mois et une semaine, l'autre a été sacrifié à la même époque. Ils avaient reçu vingt-huit centicubes de filtrats, en neuf injections. Tous deux présentaient des lésions de moyenne intensité, ne rappelant en rien les formidables lésions des témoins.

Avec M. E. Aubertin, nous avons tenté, à deux reprises, la même expérience.

PREMIÈRE SÉRIE. — Douze cobayes sont inoculés, le 10 janvier 1932, avec un cent millième de milligramme de bacilles de Koch (souche personnelle) et divisés en cinq lots. Chacun de ces lots reçoit, par la suite, sous la peau, un centicube de filtrats de différents produits tuberculeux, à raison d'une injection tous les quatre jours environ. Mais ces inoculations ne sont entreprises qu'un temps variable après l'injection de bacilles.

Premier lot. — Ce lot comprend les cobayes 41-46 et 41-47. Ces deux animaux sont soumis à des injections de filtrats dès le 12 janvier. Le 41-47 meurt, dans un état de maigreur extrême, le 5 septembre 1932. Il a reçu, en tout, quarante et une injections de un centicube de dix filtrats différents. L'autopsie révèle des lésions tuberculeuses très avancées, sur tous les organes. Le 41-46 est sacrifié le 8 octobre 1932. Il a reçu, depuis le 13 janvier, date de l'inoculation, quarante-sept injections de un centicube de onze filtrats différents. Il présente à l'autopsie des nodules tuberculeux assez nombreux sur les poumons ; tous les organes, et la rate en particulier, sont congestionnés ; les ganglions sont augmentés de volume.

Deuxième lot. — Les cobayes 41-48, 41-49 et 41-50, tuberculisés le 10 janvier 1932, sont traités par des filtrats à partir du 25 janvier.

Le 41-48 est mort le 30 mai, après avoir reçu 24 injections de un centicube de huit filtrats différents. A noter qu'il a présenté un phénomène de Koch à la vingtième injection. L'autopsie révèle un peu de caséum au point d'inoculation. Les ganglions sous-cutanés sont augmentés de volume et l'un des ganglions inguinaux est caséeux. Le foie et la rate présentent des lésions tuberculeuses diffuses. L'examen histologique de la rate, pratiqué par M. le Professeur Dubreuil, montre une réaction tuberculeuse très étendue avec cellules géantes. Le foie présente des lésions tuberculeuses périportales ; les poumons sont le siège de lésions de pneumonie massive. Les ganglions enfin sont complètement tuberculisés.

Le 41-50 meurt le 6 juin 1932. Il a reçu vingt-quatre injections de huit filtrats différents. Le système lymphatique ne présente aucune lésion, mais le foie et surtout les poumons, contiennent des nodules caséux. L'examen microscopique montre des lésions tuberculeuses discrètes dans la rate ; le foie et les poumons sont atteints de lésions classiques.

Le 41-49 est sacrifié le 8 octobre 1932. Il a reçu 43 injections de un centicube de onze filtrats différents. L'utérus contient trois fœtus à terme. L'autopsie est entièrement négative.

Troisième lot. — Les cobayes 41-51, 41-52 et 41-53 sont traités par des filtrats à partir du 15 février 1932, soit un mois après l'injection de bacilles.

Le 41-53 meurt le 24 mai 1932, à la dix-neuvième inoculation de filtrats. Le foie et la rate sont augmentés de volume et présentent des lésions d'aspect scléreux. Les poumons sont bourrés de nodules caséux et ne présentent pas la moindre partie saine. L'examen histologique montre de larges plages de nécrose périportale dans le foie et des lésions tuberculeuses classiques dans tous les organes.

Le 41-52 est mort le 27 juin 1932, ayant reçu vingt-trois injections de un centicube de six filtrats différents. Les organes abdominaux sont normaux, mais les poumons présentent des lésions de pneumonie caséuse, confirmées par l'étude des coupes histologiques. Les ganglions médiastinaux sont augmentés de volume et presque calcifiés.

Le 41-51 a présenté un phénomène de Koch à la seizième inoculation de filtrats. Il meurt le 18 juillet 1932, après avoir reçu vingt-cinq injections de sept filtrats différents. Il ne présente aucune lésion.

Quatrième lot. — Les cobayes 41-54 et 41-55 sont traités par des filtrats à partir du 5 mars 1932, c'est-à-dire deux mois après l'inoculation de bacilles de Koch.

Le 41-54 meurt le 30 avril. Il a reçu 10 injections de quatre filtrats différents. A l'autopsie, le foie se révèle complètement dégénéré (foie gras) ; les poumons sont bourrés de nodules ca-

séaux. Le système ganglionnaire est peu touché: on note seulement trois ou quatre ganglions caséux dans le mésentère. La rate est d'apparence normale. Cependant l'examen histologique y montre une réaction tuberculeuse généralisée dans la pulpe blanche. Les lésions du foie se trouvent autour des espaces portes et le parenchyme est en grande partie dégénéré.

Le 41-55 est sacrifié le 8 octobre 1932. Il a reçu, du 5 mars à ce jour, trente-deux injections de neuf filtrats différents. L'autopsie est entièrement négative.

Témoins. — Les deux témoins sont sacrifiés le 8 octobre 1932. Ils présentent, pour toute lésion, un ganglion caséux dans l'aine correspondant au point d'inoculation. De plus, la rate de l'un d'eux porte quelques rares nodules tuberculeux.

En résumé, il semble que les cobayes tuberculisés et traités ensuite par une longue série d'injections de filtrats de matériel tuberculeux varié, ne résistent pas mieux que les témoins à l'infection, quel que soit le moment où le traitement est commencé. Au contraire, les témoins ont été sacrifiés neuf mois après l'inoculation de bacilles et n'ont présenté que des lésions minimales, tandis que les animaux traités par les filtrats sont presque tous morts dans un délai beaucoup plus court et ont présenté, en général, des lésions très étendues de tous les organes. Deux animaux seulement sur dix ont survécu et, sacrifiés en même temps que les témoins, n'ont présenté aucune lésion.

DEUXIÈME SÉRIE. — Six cobayes sont tuberculisés le 5 mars 1932, par inoculation sous-cutanée de un dix millième de milligramme de bacilles tuberculeux (souche personnelle) et divisés en trois lots. Il est à noter que la dose infectante est ici dix fois plus forte que dans la première série.

Premier lot. — Ce lot comprend deux cobayes, 64-84 et 63-62, qui sont traités par des filtrats, à partir du 9 mars, à raison d'une injection de un centicube tous les quatre jours environ.

Tous deux sont sacrifiés le 8 octobre 1932. Ils ont reçu, de-

puis le 9 mars, trente-trois injections de huit filtrats différents. Le 64-84 présente, à l'autopsie, deux petites masses caséuses dans la paroi musculaire abdominale. Aucune autre lésion par ailleurs. Le 63-62 montre des ganglions trachéo-bronchiques augmentés de volume, mais pas d'autres lésions.

Deuxième lot. — Les cobayes 64-53 et 64-72 sont traités par des filtrats, à partir du 12 avril 1932, soit cinq semaines après l'inoculation de bacilles de Koch.

Le 64-53 a présenté, le 15 avril, dès la première injection de filtrats, un phénomène de Koch typique. Il meurt le 12 juin 1932, à la neuvième inoculation de filtrats. Les poumons sont le siège de lésions de pneumonie caséuse, confirmées par l'examen histologique. Le foie, la rate et les ganglions paraissent normaux.

Le 64-72 meurt le 1^{er} septembre 1932. Il a subi vingt-trois injections de six filtrats différents. A l'autopsie: foie et rate augmentés de volume, sans lésions macroscopiques. Les poumons sont très congestionnés. En arrière du sternum, se voit un volumineux ganglion, très dur à la coupe.

Témoins. — Les témoins 63-93 et 15-139 sont sacrifiés le 8 octobre 1932. Le premier présente une masse caséuse au point d'inoculation; le foie et la rate sont augmentés de volume. Tous les organes contiennent des nodules tuberculeux, en petit nombre cependant. Il s'agit donc d'une tuberculose nodulaire classique, encore peu étendue. Le deuxième présente des lésions beaucoup plus avancées. Si le foie paraît normal, la rate et les poumons sont bourrés de tubercules.

En résumé, dans cette deuxième série, les résultats de la thérapie par les filtrats paraissent plus satisfaisants que dans la série précédente. Certes, les animaux du deuxième lot sont morts avant les témoins et l'un d'eux (64-53) a présenté des lésions tuberculeuses pulmonaires très avancées. En revanche, les animaux du premier lot, traités dès le début, par les filtrats n'ont présenté aucune lésion, alors que

l'autopsie des témoins a révélé une tuberculose nodulaire, assez avancée chez l'un d'eux.

Dans l'ensemble, il résulte de ces expériences, que le traitement des cobayes tuberculisés, par les éléments filtrables de bacilles tuberculeux, ne paraît pas gêner beaucoup le processus évolutif de l'infection. Il est même à se demander si, dans certains cas, il ne l'intensifie pas. Les résultats obtenus dans notre première série sembleraient l'indiquer. Etant donné, d'ailleurs, que certains filtrats peuvent avoir parfois, par eux-mêmes, un pouvoir nosogène, de tels faits s'expliquent aisément.

TROISIÈME PARTIE

**Du rôle joué par les éléments filtrables
du virus tuberculeux
en pathologie humaine**

CHAPITRE PREMIER

Considérations générales sur les recherches cliniques effectuées à propos du virus tuberculeux filtrable ⁽¹⁾

L'allure si spéciale du pouvoir pathogène des éléments filtrables du virus tuberculeux, leur présence signalée dans la plupart des lésions tuberculeuses ont naturellement amené les cliniciens à se demander quel rôle ces éléments pouvaient jouer dans la production des processus infectieux.

Malheureusement, l'existence du virus filtrable dans les produits pathologiques est ordinairement si intimement liée à celle du bacille de Koch, et les deux infections sont si profondément intriquées, qu'il est bien difficile de discerner la part qui revient à chacune d'elles dans l'éclosion des phénomènes morbides.

Pour résoudre le problème, les cliniciens se sont attachés à étudier les cas dans lesquels ils ont cru pouvoir déceler le virus filtrable à l'état isolé. C'est ainsi que toute une série de recherches ont été effectuées dans les tuberculoses inflammatoires et dans les processus manifestement tuberculeux, dont la preuve bactériologique est cependant le plus souvent difficile à obtenir en clinique.

On a tenté d'autre part d'incriminer le virus filtrable

(1) Ce chapitre, ainsi que les trois suivants, ont été écrits en collaboration avec M. le Professeur agrégé E. Aubertin.

dans certaines affections qui n'étaient pas considérées, jusqu'à ce jour, comme spécifiquement tuberculeuses, parce que la mise en évidence du bacille n'avait pu être faite, mais dont la nature tuberculeuse était soupçonnée, en raison de l'allure de la maladie et de ses parentés morbides.

De telles recherches exigent cependant une technique exempte de toute cause d'erreur et leurs résultats demandent à être interprétés en fonction des connaissances de pathologie générale que les plus récents travaux ont apportées sur la mobilisation d'infections secondaires par divers processus pathologiques, infectieux ou non. Or il ne semble pas que les conclusions qui ont été énoncées soient, à ce double point de vue, à l'abri de toute critique.

C'est ainsi qu'une technique couramment employée pour déceler la présence d'éléments filtrables dans les humeurs ou les exsudats, a consisté à les injecter à des cobayes, sans filtration préalable. Les règles de cette méthode ont été posées par Calmette (581) et son école. « En présence d'un produit provenant d'une lésion suspecte de tuberculose, disent-ils, il est indispensable de procéder à l'inoculation sous-cutanée du plus grand nombre possible de cobayes. En général on inocule 4 à 6 cobayes pour chaque produit. Si, pendant le premier mois, il n'y a pas eu de morts spontanées d'animaux inoculés et inutilisables, on sacrifie un premier animal le trentième jour de l'inoculation. Cette manière de faire est nécessaire parce que, comme nous avons pu le constater, il peut arriver que des animaux inoculés soit avec des filtrats, soit avec des produits pathologiques non filtrés, éliminent après ce délai les bacilles qu'ils hébergent dans leur système ganglionnaire ».

« A l'autopsie, deux éventualités sont possibles, lorsque le résultat de l'inoculation est positif : on peut se trouver en présence de lésions que l'on observe au début de toute infection tuberculeuse classique, c'est-à-dire ganglion satellite au point d'inoculation, avec des foyers caséux,

ganglions lombaires symétriques hypertrophiés et souvent caséux, hypertrophie de la rate, sur laquelle on peut distinguer de petites granulations, le tout contenant des bacilles en abondance. Dans ce cas, il s'agit d'un produit contenant des bacilles tuberculeux adultes, de virulence normale. Ou bien le cobaye sacrifié ne présente aucune lésion viscérale tuberculeuse ; on constate seulement une adénopathie généralisée présentant les caractères suivants : les ganglions, qui peuvent atteindre les dimensions d'un pépín de citron, sont indurés mais jamais caséux, quoi qu'ils contiennent parfois un pus liquide à prédominance de polynucléaires. Dans les frottis de n'importe lequel de ces ganglions, mais plus facilement dans les ganglions trachéo-bronchiques, on trouve, après une recherche longue et patiente, des bacilles tuberculeux acido-résistants typiques, en petit nombre. Plus rarement on peut les trouver avec facilité et en grande abondance ».

« Si la recherche a été négative pour le premier animal d'une série, on sacrifie successivement un second puis un troisième cobaye ».

« Les lésions bacillifères doivent être, après broyage, réinoculées à un cobaye neuf et doivent provoquer le même type de l'infection tuberculeuse. Ce n'est qu'après un troisième et un quatrième passages, que l'on arrive parfois à remonter la virulence de l'ultravirus et à produire une tuberculose classique ».

« Dans toute série, on doit conserver deux animaux inoculés directement avec le produit pathologique pendant le délai de cinq mois au minimum, nécessaire pour écarter toute possibilité d'une tuberculose classique tardive ».

En employant avec rigueur la technique ainsi formulée par Calmette, on ne peut nier que l'on n'aboutisse à la mise en évidence de bacilles acido-résistants d'un pouvoir pathogène spécial, différent de celui que possède le bacille de Koch ordinaire et semblable à celui du virus tuberculeux filtrable ; mais il n'est que de lire les observations

rapportées sur la mise en évidence des éléments filtrables du virus tuberculeux dans les divers processus pathologiques, où son rôle est incriminé, pour se rendre compte que, bien rarement, les conditions précédentes ont été observées.

Tantôt les inoculations n'ont été faites qu'à un cobaye et aucun passage n'a été effectué ; tantôt le délai de survie des animaux a été insuffisant pour permettre d'affirmer que l'évolution ultérieure de l'infection ne se serait pas faite suivant le type habituel ; tantôt les lésions caséuses richement bacillifères, obtenues dès le premier passage, ont été, sans hésitation, attribuées à la seule présence du virus filtrable ; tantôt il a suffi que le chancre d'inoculation ne se produisit pas, pour qu'on éliminât l'hypothèse d'une infection par les bacilles, comme si le chancre d'inoculation se produisait toujours après l'injection de bacilles tuberculeux de virulence classique !

N'aurait-elle comme inconvénient que d'exposer à des conclusions trop faciles, la méthode des inoculations, sans filtration préalable, serait déjà fort peu recommandable ; mais est-il bien prouvé que la constatation d'une infection ganglionnaire bacillifère plus ou moins latente, ne s'accompagnant ni de chancre d'inoculation, ni de lésions tuberculeuses des organes, ne peut être due qu'à des éléments tuberculeux filtrables ?

Sans doute, Bruno Lange, Lœwenthal, Calmette ont montré qu'il suffit de quelques dizaines de bacilles tuberculeux « pour produire toujours le type habituel de la tuberculose expérimentale avec ganglions satellites caséux et lésions viscérales nodulaires ». Mais ceci s'entend de souches de bacilles de Koch virulentes. Or il y a des variations dans la virulence des diverses souches de bacilles tuberculeux, et ces variations se traduisent non seulement par l'évolution plus ou moins lente des lésions, mais aussi par l'aspect plus ou moins typique de celles-ci. A diverses reprises, Jousset (393) a insisté avec juste raison sur ces

faits, en démontrant que « les lésions du type Villemin ne sont nullement indispensables pour affirmer le succès d'une inoculation (*Journ. de Phys. et de Path. Gén.*, 1904, p. 903 et 905); que le chancre d'inoculation est une contingence (*Acad. de Méd.*, 9 mars 1915) dans la recherche expérimentale du bacille; que les cultures les plus typiques de tuberculose pouvaient non seulement infecter le cobaye sans produire de chancre, mais déterminer chez lui une simple septicémie rapidement mortelle (note présentée par M. Roux à l'Académie des Sciences, le 18 mai 1908) ».

Le cas du B. C. G. d'ailleurs montre bien ce que peut donner une culture de bacilles tuberculeux atténués. Nous avons, au Laboratoire de Médecine expérimentale de la Faculté de Bordeaux, comme beaucoup d'autres sans doute, des souches de bacilles de Koch qui, inoculés à petites doses sous la peau des animaux, ne déterminent que des lésions ganglionnaires minimes et souvent fugaces.

En quoi ces faits diffèrent-ils de ceux qui ont été obtenus par Stanley Griffith, Weber et Shiffenhagen, Eber et Burnet et la commission anglaise, que citent Paiseau, Valtis et Saenz (581), et qui, « partant de lésions articulaires ou ostéo-articulaires, ganglionnaires, cutanées, hydarthrose chronique, kyste du cordon spermatique, ont pu isoler des bacilles humains, acido-résistants, typiques, avirulents pour le cobaye », et susceptibles seulement parfois « de récupérer leur virulence et de provoquer des lésions de tuberculose classique » ?

Plus récemment d'ailleurs, Paiseau et Oumansky (582) ont attiré l'attention sur les résultats particuliers de l'inoculation au cobaye de certaines urines de tuberculose rénale et de certains pus d'abcès froids ou d'ostéite tuberculeuse, qui provoquent une tuberculose atypique, caractérisée seulement par de l'hypertrophie ganglionnaire, souvent considérable, mais susceptible de régresser. Ces adénopathies évoluent aussi parfois vers la suppuration, qui

est capable cependant de se tarir spontanément. Dans le pus on trouve de nombreux bacilles acido-résistants ; mais ils sont incultivables sur tous les milieux usuels. Réinoculées en série, ces lésions ganglionnaires se reproduisent, mais sans donner de formations nodulaires viscérales. Paisseau et Oumansky insistent, avec raison, sur les caractères qui différencient l'infection qu'ils ont observée, de celle que donne, le plus habituellement, le virus filtrable : richesse des lésions en bacilles, hypertrophie plus considérable des ganglions, tendance à la suppuration ; mais ils soulignent aussi les analogies importantes qui rapprochent les deux processus : formes purement ganglionnaires, labilité des lésions, absence de formations nodulaires, absence de chancre d'inoculation. Dans leurs protocoles d'expériences, on relève d'ailleurs des cas intermédiaires, où les différences signalées plus haut s'estompent encore. Dans les observations cliniques que nous rapporterons dans les chapitres ultérieurs, il en est plus d'une où l'existence de suppurations richement bacillifères, attribuées au virus filtrable, éveille tout aussi bien l'idée d'une tuberculose ganglionnaire d'Oumansky.

Aussi bien, croyons-nous, pour notre part, que dans toute recherche des éléments filtrables dans les produits pathologiques tuberculeux, il est de rigueur de commencer par filtrer ces produits sur bougie. Seule, cette garantie peut permettre d'affirmer que les lésions observées sont bien le fait de virus filtrant. Si l'on veut, de plus, pouvoir dire que ce virus est seul en présence dans le milieu, il faut, parallèlement, à deux séries de cobayes, inoculer les produits respectivement filtrés et non filtrés, pour voir si les lésions observées dans les deux séries sont les mêmes. C'est dans ce cas, et dans ce cas seulement, qu'il peut être scientifiquement permis d'affirmer qu'un exsudat ou un liquide pathologique quelconque contient des éléments tuberculeux filtrables, à l'exclusion de toute forme bacillaire.

Ce point acquis, de la présence du virus tuberculeux fil-

trable dans une lésion, peut-on conclure avec certitude que ce virus est responsable de cette lésion ? Ce critérium n'est plus actuellement suffisant. Des recherches récentes, qui touchent précisément de près à notre sujet, ont montré combien il fallait être prudent sur ce point. En pratiquant en effet, soit l'inoculation au cobaye, soit la culture sur milieu de Lœwenstein, divers auteurs ont signalé la présence de bacilles acido-résistants typiques dans le sang ou les lésions de malades atteints d'affections les plus diverses (1). Ainsi, des résultats positifs ont été obtenus dans des cas de chorée, de sclérose en plaques, de schizophrénie (Lœwenstein), de rhumatisme articulaire aigu (Lœwenstein, Nanu, Jonesco et Stephanesco, Domingo et Mach), de pneumonie franche aiguë, de méningite cérébro-spinale, d'endocardite infectieuse (Troisier et de Sanctis Monaldi, 802), de septicémies diverses (Popper), de pneumopathies aiguës (Cordier, 2).

Allons-nous dire que, dans tous ces cas, le bacille de Koch joue un rôle étiologique ? Ce serait une conclusion dont le moindre inconvénient serait de heurter violemment le bon sens clinique le plus élémentaire. Ces germes, qui ne sont pas tous pathogènes d'ailleurs (1), ont été en réalité mobilisés par un processus infectieux aigu et correspondent à ce que Nicolle appelle des « virus de sortie ».

« Le fait de mettre en évidence, dans le sang circulant, le bacille de Koch, dit excellemment le Professeur Sergent (750), n'implique pas nécessairement que la maladie en cours est due à ce bacille, même si l'inoculation au cobaye en démontre la virulence. Ce fait indique simplement que les bacilles de Koch sont en circulation dans la canalisation vasculaire sanguine, sans autoriser à admettre que cette bacillémie est durable et non pas seulement éphémère : la notion des décharges bacillaires est bien établie par l'observation clinique ».

(1) Voir Saenz : Presse médicale. 1932, n° 59, p. 1161.

(2) Cordier : Soc. Méd. des hôp. de Lyon, octobre 1923.

Chez le tuberculeux, ces décharges se font avec fréquence, à partir des repaires lymphatiques ou des lésions en foyer, comme l'ont bien montré Leuret et Caussimon (1), et peuvent, suivant leur importance et l'état des émonctoires naturels, soit se liquider par élimination à travers ceux-ci, soit se révéler par un nouveau foyer en un point quelconque de l'organisme.

Chez le sujet non tuberculeux, la mobilisation des bacilles dans le sang est certes chose beaucoup plus exceptionnelle, mais elle peut se faire néanmoins soit à partir de germes saprophytes, vivant en surface dans les cavités naturelles, soit à partir de ces foyers latents, tubercules ou ganglions plus ou moins calcifiés, au fond desquels sommeillent quelques bacilles tuberculeux virulents de première inoculation, et qui existent dans presque tous les organismes d'adultes ayant vécu dans les pays où sévit la tuberculose à l'état chronique.

Aussi bien, la simple constatation par hémoculture ou l'inoculation de sang aux animaux de bacilles de Koch dans la circulation, ne saurait autoriser à conclure à l'origine tuberculeuse de l'affection dont souffre par ailleurs le sujet chez qui cette recherche s'est trouvée positive.

Les mêmes réserves nous paraissent devoir être faites, et même accentuées, lorsque, au lieu de bacilles typiques, on met en évidence, dans le sang ou les tissus, des éléments filtrables du virus tuberculeux. Car si les bacilles sont mobilisables, même lorsqu'ils sont « emmurés vivants » dans un bloc de pierre, comme le dit Sergent, combien plus doivent l'être leurs formes filtrables, qui sont certainement capables de passer aisément à travers les murs plus ou moins poreux de leur prison, comme ils le font à travers les pores des bougies ! Au reste, nous avons vu que presque tous les bacilles acido-résistants, qu'ils soient pathogènes ou

(1) E. Leuret et J. Caussimon : Le diagnostic de l'activité des lésions pulmonaires tuberculeuses. VII^e Congrès national de la tuberculose, Bordeaux, 1931.

non, peuvent donner naissance à des éléments filtrables. Des germes saprophytes peuvent donc être aussi bien à l'origine des décharges au cours desquelles ces éléments passent dans le sang.

Enfin, à côté de la notion des virus de sortie mobilisés par un autre processus pathologique, il faut aussi rappeler celle des infections intriquées. Il semble notamment que le bacille de Koch ait quelque affinité pour certains tissus pathologiques, tels que ceux de la lymphogranulomatose maligne, dans les lésions de laquelle on a réussi à le mettre assez souvent en évidence, et dont l'étiologie tuberculeuse est cependant loin d'être démontrée, comme nous le verrons plus loin.

Aussi bien, il résulte des remarques précédentes que l'on ne saurait induire, de la mise en évidence de bacilles de Koch ou de leurs éléments filtrables dans le sang ou les tissus, qu'ils sont responsables de toutes les manifestations pathologiques dont souffre l'organisme, où ces virus ont été isolés. Comme le dit fort bien Sergent : « Soutiendra-t-on que le cancer est une lésion tuberculeuse, parce qu'on trouvera dans un cancer des bacilles de Koch, constatation qui est loin d'être exceptionnelle ? On devra simplement conclure à l'existence d'une lésion hybride, soit que le cancer se soit développé au siège d'un ancien foyer tuberculeux, soit que la tuberculose se soit greffée sur une ulcération cancéreuse ».

Certains esprits chagrins ne manqueront pas, il est vrai, d'observer que si l'on voulait se montrer si rigoureux dans la validation des preuves bactériologiques apportées à l'appui du rôle joué par un germe donné dans ses processus infectieux spécifiques, il faudrait remettre sur pied toute la pathologie microbienne, si péniblement échaffaudée depuis la fin du siècle dernier. Nous convenons que la prudence que nous préconisons, avec d'autres, en ce qui concerne l'interprétation des résultats obtenus dans l'étude des manifestations cliniques des éléments filtrables tuber-

culeux, n'est pas faite pour faciliter la tâche des chercheurs. Nous ne croyons pas cependant qu'elle soit insurmontable. Toutes garanties étant prises, comme nous l'avons indiqué ci-dessus, pour pouvoir affirmer que seuls les éléments filtrables sont en présence, si l'histoire clinique, par ailleurs, et le contexte général du malade et, plus encore, l'évolution de la maladie et de son germe viennent apporter leurs éléments à la constitution d'un faisceau de preuves, le doute alors n'est plus permis. Malheureusement, il faut reconnaître que les faits apportés, jusqu'à ce jour, et dont nous allons faire l'exposé critique, répondent rarement à ces exigences, et qu'ils n'aboutissent, le plus souvent, qu'à établir des présomptions.

CHAPITRE II

Du rôle joué par les éléments filtrables du virus tuberculeux dans certains syndromes dont la nature tuberculeuse reste incertaine ou douteuse

Pour la commodité de l'exposé, nous grouperons en deux catégories les affections dans lesquelles on a voulu faire jouer aux éléments filtrables du virus tuberculeux un rôle prépondérant, sinon exclusif. Dans la première se classent des syndromes dont l'origine tuberculeuse n'avait jamais été sérieusement envisagée jusqu'à ce jour, ou n'avait pu être que soupçonnée ; dans la seconde, des cas où cette origine est, au contraire, certaine, ou du moins probable, bien que la présence des éléments bacillaires dans les exsudats ne soit pas toujours aisée à mettre en évidence. Nous ne nous occuperons dans ce chapitre que du premier groupe.

1° *Démence précoce*. — Toulouse, Valtis, Schiff et Van Deinse (800) ont inoculé sous la peau de cobaye cinq centicubes d'un liquide céphalo-rachidien non filtré, prélevé à un jeune homme de vingt ans, suivi, depuis cinq ans, pour démence précoce. Les cobayes, morts douze jours après l'inoculation, ne présentaient rien d'anormal, mais leurs ganglions furent inoculés à deux autres cobayes qui moururent huit et dix jours après. L'un d'eux présentait, près du point d'inoculation, un petit ganglion tuméfié, dans les frottis duquel se trouvaient un grand nombre de bacilles acido-résistants en amas. Il est à noter que le li-

guide céphalo-rachidien ne présentait pas de bacilles de Koch, à l'examen direct. Cependant, il n'a pas été filtré avant d'être inoculé, et comme les animaux sont morts tous en quelques jours (chose d'ailleurs anormale), il est bien difficile de dire si les bacilles observés dans les ganglions du deuxième passage étaient des bacilles de Koch ordinaires, s'ils provenaient des éléments filtrables, ou s'ils n'étaient que des paratuberculeux, puisque aucune identification n'a pu être faite. Dans les deux premiers cas, l'hypothèse d'un virus de sortie pourrait d'autant mieux se soutenir que le père du malade est mort de tuberculose pulmonaire, et que lui-même a fait, à l'âge de deux ans, une pleurésie d'origine probablement tuberculeuse.

2° *Rhumatisme articulaire*. — Paiseau, Oumansky et Mlle Saherrer (585) ont rapporté l'observation d'un enfant apparemment indemne de tout antécédent tuberculeux, chez lequel une crise de rhumatisme articulaire aigu, grave, généralisé, s'est compliqué de pleurésie hémorragique, puis d'endocardite valvulaire. En inoculant à des cobayes le liquide pleural ou le sang du sujet, ils ont provoqué une infection ganglionnaire avec bacilles acido-résistants, infection qui, au quatrième passage, a pris les caractères d'une tuberculose type Villemin (avec le liquide pleural du moins).

Il est à remarquer qu'ici aussi les produits inoculés n'ont pas été filtrés. Il est donc difficile de dire si l'infection expérimentale a été provoquée par des éléments bacillaires ou par des éléments filtrables, d'autant plus qu'en 1929, Reitter a réussi, par la méthode d'homogénéisation à l'antiformine, à isoler des bacilles acido-résistants typiques dans l'exsudat de quinze cas de polyarthrites fébriles. Au demeurant, l'observation de Paiseau et ses collaborateurs est à rapprocher des recherches qui, par hémoculture, ont réussi à isoler du sang de rhumatisants, type Bouillaud, des bacilles acido-résistants classiques, dont le rôle est loin d'être précisé pour les raisons indiquées au chapitre précédent.

3° *Erythémie*. — Léon Kindberg et Garcin (415) ont rapporté l'observation d'une femme atteinte d'érythémie ou maladie de Vaquez, qui mourut rapidement après une laparotomie destinée à extirper la rate, très hypertrophiée, et que les auteurs croyaient atteinte de tuberculose, en raison des antécédents bacillaires et de la coexistence d'une bacilliose pulmonaire fibreuse. La rate était cependant macroscopiquement saine, mais son inoculation au cobaye détermina au premier passage une hypertrophie dure des ganglions inguinaux, sans chancre d'inoculation. L'examen ne révéla pas de bacilles acido-résistants. Inoculés à un cobaye de deuxième passage, ces ganglions déterminèrent, par contre, une tuberculose envahissante, richement bacillifère. Le fait cependant ne prouve pas que l'infection splénique ait été uniquement provoquée par les éléments tuberculeux filtrables, puisque l'émulsion d'organes n'a pas été préalablement filtrée. Cette preuve viendrait-elle à être donnée, il resterait encore à montrer que cette infection latente du tissu splénique a été pour quelque chose dans la production du syndrome polyglobulique, surtout si l'on songe que la malade de Kindberg et Garcin était atteinte par ailleurs de tuberculose pulmonaire. Au demeurant, les auteurs ne donnent aucune conclusion sur le rôle joué, chez leur malade, par les éléments filtrables du virus tuberculeux, et on ne peut que leur en savoir gré.

4° *Purpura rhumatoïde*. — Paisseau et Vialard (578) ont rapporté, en 1927, l'histoire d'une femme atteinte de purpura rhumatoïde, survenu au cours d'une affection broncho-pulmonaire, que les auteurs considérèrent comme de nature tuberculeuse en raison de l'aspect radiologique des poumons, de l'existence d'une iritis gommeuse non syphilitique et de l'état cachectique du sujet. Cependant la recherche des bacilles de Koch dans les crachats, d'ailleurs rares, fut négative. L'injection de sang à des cobayes ne donna aucun résultat. Par contre, l'inoculation de sérosité articulaire provoqua une cachexie, mortelle en six mois,

chez un cobaye, dans les ganglions trachéo-bronchiques duquel on observa des bacilles acido-résistants en amas. A l'autopsie de la malade, les poumons, très congestionnés, se montrèrent criblés de petits nodules blanchâtres et, en deux endroits, se voyaient même de petites cavités de la grosseur d'une noisette à une noix. Cependant l'examen histologique ne révéla aucune lésion d'aspect tuberculeux. On inocula une zone de broncho-pneumonie sous la peau de trois cobayes, dont deux moururent en 25 et 31 jours, présentant des bacilles acido-résistants dans leurs ganglions. Le troisième vécut un peu plus longtemps : son autopsie fut négative. Il faut louer MM. Paisseau et Vialard de la prudence avec laquelle ils interprètent cette observation. Ils ne concluent pas que les formes filtrables du virus tuberculeux doivent être considérées comme responsables du syndrome de purpura rhumatoïde et de l'affection pulmonaire de leur malade. Ils posent seulement la question. Les données qu'ils apportent ne permettent pas en effet de la résoudre. Comme le remarquent les auteurs, les cobayes inoculés avec une émulsion de parenchyme pulmonaire, d'ailleurs non filtrée, sont morts trop rapidement pour éliminer la possibilité d'une tuberculose typique ultérieure. La cause de leur mort est d'ailleurs inconnue. Ils ne présentaient aucune lésion, bien que les poumons avec lesquels ils furent inoculés fussent farcis de nodules. Tout cela est bien troublant. Rien ne prouve que l'affection observée par Paisseau et Vialard ne relevait pas d'une autre origine microbienne ou parasitaire inconnue. Quant à la sérosité articulaire, elle détermina une forme cachectisante absolument semblable à celle que produisent les éléments filtrables tuberculeux, ce qui tendrait à prouver que le purpura rhumatoïde a pu être déterminé, dans ce cas, par ces éléments. Mais tout ce que nous avons dit précédemment incite évidemment, à la réserve, dans les conclusions à apporter.

5° *Tuberculides*. — Les dermatologistes s'inquiètent de-

puis longtemps de la pathogénie des tuberculides et sarcoïdes, affections cutanées, dont l'aspect clinique et même la structure histologique semblent indiquer, de prime abord, l'origine tuberculeuse. D'ailleurs, comme le remarque Darier, dans son rapport au XIII^e Congrès de Dermatologie et de Syphiligraphie de Genève, en 1929, ces affections se rencontrent, de préférence chez des sujets atteints de tuberculose ganglionnaire, osseuse ou séreuse. Cependant les recherches innombrables faites pour mettre en évidence le bacille de Koch, dans les lésions cutanées, n'ont donné que de rares résultats positifs. On a invoqué successivement l'action des toxines tuberculeuses, puis celle de certaines races de bacilles tuberculeux, enfin l'influence du terrain, c'est-à-dire, en l'espèce, d'une sensibilité allergique, localisée à certains territoires cutanés. Darier émit l'opinion cependant que les éléments filtrables du virus tuberculeux pourraient être en cause, ce qui expliquerait l'impossibilité de mettre en évidence directement les bacilles de Koch dans les lésions.

Ravaut, Valtis et Guerra (654) ont fait toute une série de recherches pour étayer cette théorie. Leur technique a consisté à inoculer, sous la peau des cobayes, dix centicubes de sang du malade, ou l'émulsion de tissus pathologiques prélevés par biopsie, puis à rechercher les bacilles acido-résistants dans les ganglions des animaux.

Ainsi, les lésions d'une sarcoïde sous-cutanée, inoculées à six cobayes, ont pu provoquer l'apparition, chez deux d'entre eux, morts ou sacrifiés vingt et vingt-neuf jours après l'inoculation, d'une légère hypertrophie ganglionnaire, avec présence de bacilles acido-résistants.

Un résultat analogue fut obtenu à partir de produits de curettage de tuberculides papulo-nécrotiques. Dans un autre cas de la même affection, le sang, inoculé dans le péritoine de trois cobayes, vingt jours après le début de l'éruption, détermina, chez deux d'entre eux, sacrifiés neuf et sept mois après l'inoculation, une légère adénopathie,

qui révéla la présence de quelques bacilles acido-résistants, soit au premier, soit au deuxième passage. L'expérience répétée huit mois après le début de la maladie, alors que toute trace de l'éruption avait disparue depuis longtemps, donna des résultats analogues. Dans un troisième cas de tuberculides papulo-nécrotiques généralisées, l'inoculation de produit de grattage des lésions, à neuf cobayes, donna constamment des résultats négatifs. Par contre, du sang, injecté sous la peau de trois cobayes, provoqua, en vingt jours, chez l'un d'eux seulement, un petit abcès bacillifère, avec adénopathie, également bacillifère. Le pus, inoculé à un autre cobaye, provoqua une légère hypertrophie des ganglions, avec présence de bacilles acido-résistants. Les deux autres cobayes ayant reçu du sang donnèrent des résultats négatifs.

Enfin, dans un quatrième cas de tuberculide papulo-nécrotique, l'inoculation de sang ne donna aucun résultat. Celle des produits de grattage provoqua par contre, chez un des cobayes, d'ailleurs atteint de pseudo-tuberculose, une légère adénopathie inguinale, avec présence de bacilles acido-résistants typiques.

Sur dix malades atteints de lupus érythémateux, de divers types, l'inoculation du sang seul, à vingt-huit séries de cobayes, permit de trouver des bacilles chez deux d'entre eux, au quatrième et au troisième passage.

Enfin les résultats furent constamment négatifs, après inoculation de sang, dans deux cas d'érythème induré de Bazin, dans deux cas de lupus pernio, dans deux cas de vaselinome, dans deux cas d'acné de la face, dans trois cas d'eczéma chronique et dans un cas de lichen plan.

De l'ensemble de ces recherches, les auteurs précédents concluent que « les tuberculides sont produites par le microbe de la tuberculose se propageant par voie sanguine, sous la forme d'ultravirus ». « Ce sont, disent-ils, des tuberculoses vraies de la peau, en rapport avec la forme granulaire du bacille de Koch. » Il y a donc deux grandes

formes de tuberculose cutanée : « l'une bacillaire, répondant au lupus, à la tuberculose verruqueuse... etc., et d'origine externe, le plus souvent ; l'autre granulaire, répondant aux tuberculides et d'origine sanguine. »

A l'exemple de Simon (757), on ne peut s'empêcher de trouver un peu hâtive la conclusion de Ravaut et de ses collaborateurs, lorsqu'on établit en réalité le pourcentage des résultats positifs, obtenus par eux dans les diverses formes de tuberculides, d'autant plus que ces cas répondent surtout à des inoculations de sang et beaucoup plus rarement à des inoculations de tissu pathologique. D'ailleurs lorsque, chez un même malade, les deux expériences ont été faites, elles ont été parfois discordantes, puisque, dans un cas de tuberculides papulo-nécrotiques, le résultat fut positif avec le sang et négatif avec les tissus et que, dans un autre cas, ce fut l'inverse qui se produisit.

De plus, il faut remarquer que, dans aucun cas, le sang ou les produits de grattage ne furent filtrés. Aucune conclusion n'est donc permise sur la nature du virus inoculé.

6° *Erythème polymorphe*. — Il en est de même des recherches de Ramel qui, dans plusieurs cas d'érythème polymorphe, par inoculation de sang, prélevé entre le deuxième et le huitième jour, a provoqué, par passages successifs chez le cobaye, des lésions de tuberculose expérimentale. Les réserves sur la nature du virus isolé par cet auteur à partir de ses malades s'imposent d'autant plus que, dans deux cas, il a réussi à obtenir une culture directe à partir du sang, sur milieu de Lœwenstein. Chez deux malades également, l'inoculation de l'efflorescencé érythémato-polymorphe a déterminé, du premier coup, une tuberculose disséminée, bénigne, mais indiscutable.

En présence des recherches de Ravaut et de celles de Ramel, même s'il s'est agi de bacilles tuberculeux authentiques ou de leurs éléments filtrables, on peut se demander si les auteurs n'ont pas eu seulement l'occasion de mettre en évidence des décharges bacillaires passagères, sans

rapport causal avec l'affection cutanée observée. Cette question se pose d'autant plus qu'avec la même méthode, Ramel a obtenu des résultats également positifs dans l'acné vulgaire simple. Comme le dit Pautrier (600), à propos de ces diverses recherches, et des nombreux faits d'hémocultures positives obtenues par la méthode de Loewenstein dans diverses maladies, les résultats sont positifs « dans une proportion si importante, que l'on arrive bientôt à se demander si l'homme bien portant n'est pas un tuberculeux qui s'ignore » ; et Simon (757), à propos des théories de Ravaut sur les tuberculides, avoue de son côté qu'il est permis « à un dermatologiste blanchi sous le harnais » de s'étonner de telles conclusions, qui sont « tellement loin de nos opinions, dit-il, qu'il nous est difficile de les accepter sans sourciller ».

7° *Lymphogranulomatose maligne*. — Terminons ce chapitre par l'étude du rôle joué dans la lymphogranulomatose maligne par les éléments filtrables du virus tuberculeux. La question vient d'être étudiée dans le remarquable rapport de Weismann-Netter, Oumansky et Delarue, au XXII^e Congrès français de médecine à Paris (1932). Nous ferons à ce rapport de larges emprunts.

On sait qu'un certain nombre d'auteurs admettent la nature tuberculeuse de cette maladie. Ils se basent sur trois arguments. En premier lieu, quelques chercheurs, Sternberg, Lichtenstein, Vasiliu et Irimonoiu, Fraenkel et Much, Luck et Jellineck, Chiari et Loeffelmann, ont réussi à mettre en évidence d'une manière directe, dans les lésions lymphogranulomateuses, des bacilles acido-résistants typiques. En deuxième lieu, l'inoculation de tissus granulomateux, et même parfois du sang des malades, a tuberculisé souvent le cobaye entre les mains de Lichtenstein, O. Meyer, Hirschfeld, Steiger, Fraenkel et Much, Vasiliu et Irimonoiu. Enfin, dès 1898, Sternberg avait signalé la présence, dans les ganglions de granulomatose maligne, de lésions tuberculeuses, coexistant avec les lésions granulo-

mateuses, et il avait même cru observer tous les intermédiaires entre ces deux types de lésions. Depuis, avec plus ou moins d'insistance, une foule d'anatomo-pathologistes signalèrent des cas d'association histologiques de cet ordre : Crouder, Ferrari, Cominoti, Steinhaus, Scheer, Zupinger, Turck et d'autres.

Cependant, aucun des arguments précédents n'a entraîné la conviction des auteurs, car les résultats sont essentiellement discordants. La recherche des bacilles acido-résistants dans les ganglions, l'inoculation au cobaye restent fréquemment négatifs, dans des proportions d'ailleurs variables suivant les statistiques (pour Twort, ils seraient même constamment négatifs). Les lésions obtenues chez l'animal dans les cas positifs sont, elles-mêmes, très variables. Tantôt on assiste à l'évolution d'une tuberculose classique ; tantôt, au contraire, l'infection se développe d'une façon lente et discrète (Lichtenstein, Solimano) ; tantôt enfin, on ne détermine qu'une simple hypertrophie ganglionnaire, plus ou moins latente.

On a tenté tout d'abord d'expliquer ces divergences, suivant les conceptions classiques des phthisiologues, par des questions de doses et de virulence, les tissus granulomateux pouvant être plus ou moins riches en bacilles, et ceux-ci pouvant être de virulence variable. Cependant, Benda, Aschoff, Warnecke ont signalé des cas dans lesquels l'inoculation de tissus granulomateux contenant des lésions tuberculeuses typiques, avec présence de bacilles acido-résistants visibles à l'examen direct, n'a pourtant produit aucune infection chez l'animal. Et, d'autre part, il faut remarquer que l'aspect et la marche de la maladie, chez l'homme, ne cadrent nullement avec la plus ou moins grande sévérité des résultats expérimentaux obtenus par inoculation des ganglions granulomateux au cobaye. Il est vrai que L'Espérance prétend que le bacille tuberculeux en cause est un bacille aviaire, déterminant régulièrement chez la poule des lésions semblables à la granulomatose

maligne et ne pouvant produire, chez le cobaye, que de l'hypertrophie ganglionnaire discrète. Mais comment expliquer, dans ces conditions, les faits nombreux de tuberculose généralisée, avec chancre d'inoculation, produites chez cet animal, à partir des lésions granulomateuses ?

La fréquence et l'irrégularité des résultats positifs obtenus dans les recherches poursuivies sur les rapports de la tuberculose et de la granulomatose maligne ne pouvaient que causer un grand désarroi. Aussi fallait-il s'attendre à ce que l'on se raccrochât, comme à une planche de salut, au fait nouveau que constituent les éléments filtrables tuberculeux. Un certain nombre d'observations semblent, en effet, plaider dans ce sens. Ainsi, dès 1898, Sternberg avait vu que les animaux inoculés de produits granulomateux mouraient parfois cachectiques, sans présenter de lésions apparentes. Roesole, Lichtenstein, Bezançon et ses élèves ont, de plus, insisté sur ce fait que de mêmes quantités d'un même produit de broyage d'un même tissu granulomateux ne tuberculisent pas constamment le cobaye, et que certains ne présentent aucune lésion, alors que d'autres meurent rapidement, phénomène que nous avons observé souvent au cours de nos recherches sur la virulence des éléments filtrables. Sticker et Löwenstein produisirent, chez le cobaye, par injection de tissu granulomateux amicrobien, des lésions ganglionnaires d'aspect semblable, qui, au deuxième passage, provoquèrent l'apparition d'une tuberculose nodulaire.

Croyon et C. Brun, C. Brun et Faure-Beaulieu (269), en partant également de produits granulomateux, macroscopiquement et microscopiquement indemnes de tuberculose classique, ont déterminé, chez le cobaye, une cachexie progressive, mortelle en cinq à six mois. A l'autopsie, il n'existait, pour toute lésion, qu'une légère hypertrophie des ganglions. La coupe de ces derniers montra une hyperplasie folliculaire, avec plasmocytose et éosinophilie, et une hyperplasie réticulaire, avec présence de cellules type Stern-

berg. Ces lésions microscopiques rappellent celles qui ont été observées par Martinolli (483) dans les ganglions d'animaux infectés avec des fragments d'organes de fœtus, issus de mères tuberculeuses. Guardabassi (355) et Giulani ont également obtenu, par inoculation au cobaye de filtrats de cultures de bacilles tuberculeux, des lésions polymorphes des ganglions, du foie et de la rate, ayant l'aspect du granulome malin. Enfin Vasiliu et Iiriminoiu (842) ont fait des constatations analogues.

Tous ces faits sembleraient donc cadrer avec l'hypothèse envisagée par Chabas (180) et Silvestrini (754) tendant à attribuer à la lymphogranulomatose maligne « une étiologie tuberculeuse due aux éléments filtrables du bacille ».

En réalité, de nombreuses objections peuvent être apportées à cette conception. La présence, constatée parfois, de bacilles acido-résistants dans les ganglions granulomateux ; la production expérimentale, dans un certain nombre de cas, de tuberculoses classiques, avec chancre d'inoculation, dès le premier passage, à partir de ces ganglions, indiquent que, même dans l'hypothèse d'une origine tuberculeuse de la maladie, les éléments filtrables n'agissent pas toujours seuls. D'ailleurs les observations de Croyon et C. Brun, de C. Brun, Faure-Beaulieu et C. Brun, ont été faites avec des produits non filtrés ; et nous avons vu que certaines infections bacillaires peuvent donner des lésions du même ordre que les éléments filtrables. Pour L'Espérance même, la lymphogranulomatose serait due, nous l'avons déjà dit, à un bacille aviaire qui, chez le cobaye, ne déterminerait qu'une infection ganglionnaire latente.

Enfin, si, dans quelques cas, on a pu mettre en évidence, dans la maladie de Hodgkin, l'existence d'une infection tuberculeuse à bacilles de Koch ou à éléments filtrables, dans beaucoup d'autres cas, ni l'examen histologique, ni l'inoculation aux animaux n'ont pu reproduire l'infection.

Bien plus, les infections tuberculeuses ne sont pas les

seules qui aient été décelées dans les lésions de cette maladie. On a incriminé tour à tour le staphylocoque, le streptocoque, le pneumocoque, le *protéus vulgari*s, le tétragène, le colibacille, les spirochètes, des amibes, des sporozoaires, des mycètes, des corynébactéries, un bacille acido-résistant d'un genre spécial, décrit par Natalia Busni et enfin des bacilles tuberculeux aviaires.

Qu'est-ce à dire, sinon que, de toute évidence, tous ces germes, et les diverses formes du virus tuberculeux y comprises, ne sauraient être rendues responsables d'une affection dont les lésions, au reste, peuvent, dans bien des cas aussi, se montrer stériles ?

Weismann-Netter, Oumansky et Delarue estiment qu'il faut faire intervenir ici la notion du microbisme latent, le tissu lymphatique servant d'arrêt aux diverses infections microbiennes que peut héberger sans trouble un organisme apparemment sain. Nous croyons, à la vérité, que cette explication est insuffisante, car, ainsi que le remarquent Lichtenstein, Weinberg, Fraenkel, à propos du virus tuberculeux notamment, celui-ci a été mis en évidence, dans les ganglions granulomateux, beaucoup plus souvent que dans les ganglions sains ou atteints d'un autre processus pathologique. Il y a, semble-t-il, dans ces lésions, un terrain de prédilection, une zone d'appel pour certains germes, et en particulier pour des bacilles tuberculeux. Dans l'ignorance où nous sommes de la véritable étiologie de la maladie de Hodgkin, il faut éviter de faire des hypothèses un peu hasardeuses ; mais toutes proportions gardées, on a l'impression qu'il se produit là un phénomène de même nature que dans l'anachorèse d'Ascoli, où l'on voit des lésions locales, produites par le B. C. G., attirer en leur sein des germes d'infections diverses, pouvant vivre à l'état de saprophytes sur les muqueuses ou pénétrer dans l'organisme à la faveur d'une épidémie.

Quoiqu'il en soit, le cas de la lymphogranulomatose maligne, sur lequel nous nous sommes volontairement

appesantis, est un exemple typique, qui montre combien il faut se méfier de conclure, de la présence d'un germe dans une lésion, au rôle joué par ce germe dans la production de cette lésion. Puissent ceux qui veulent attribuer, notamment, aux éléments filtrables du virus tuberculeux, une responsabilité dans la production de divers syndromes, dont la nature tuberculeuse est, pour le moins, problématique, méditer cet exemple et sacrifier à la prudence qu'il inspire.

CHAPITRE III

Du rôle joué par les éléments filtrables du virus tuberculeux dans l'évolution de la tuberculose humaine

Le polymorphisme clinique de la tuberculose humaine constitue un problème de pathogénie que la sagacité des phtisiologues a cru pouvoir résoudre, à plusieurs reprises, par des théories ingénieuses, que l'évolution des idées vint tour à tour infirmer.

Pourquoi le bacille tuberculeux donne-t-il chez l'un une granulie, chez l'autre une tuberculose pulmonaire, chez un troisième une tuberculose osseuse ou un lupus tuberculeux ? Pourquoi, parmi les sujets présentant une atteinte du poumon, y a-t-il tant de variétés de formes cliniques et de différences dans l'évolution de l'affection ? Il a été admis, dès l'origine, que le germe ne variait guère, puisque, transmis par un vieillard, chez lequel il donne une vieille bronchite chronique, il peut, chez un enfant ou un adolescent, provoquer une méningite ou une phtisie banale. D'ailleurs l'inoculation au cobaye de toutes les lésions tuberculeuses ne détermine-t-elle pas toujours le même type d'infection expérimentale ? La richesse et la répétition des contaminations jouent, sans doute, un rôle important ; mais qui donc pourrait prétendre que ce seul facteur puisse expliquer toutes les modalités de l'infection ? L'influence

de l'état d'allergie du sujet a été considérée pendant longtemps comme l'élément principal. Sans nier son importance, l'un de nous a été cependant l'un des premiers à montrer, dans un livre (1) d'ailleurs systématiquement passé sous silence par l'Ecole officielle, combien l'on avait exagéré, à ce point de vue, le rôle joué par l'allergie. Actuellement, il n'est que de lire les rapports du dernier Congrès international de La Haye (2), sur l'allergie et l'immunité dans la tuberculose, pour se rendre compte de l'évolution des idées sur ce sujet. Où sont les dogmes et les équations que les maîtres de la Phtisiologie française proposaient, il y a encore dix ans, à notre foi rebelle, comme des vérités révélées, et d'après lesquelles toutes les modalités de la tuberculose humaine devaient s'expliquer par deux facteurs et deux seuls : la richesse des infections d'une part et la résistance allergique du terrain d'autre part ? Le terrain joue un rôle primordial certes ; mais, à côté des facteurs spécifiques, dont le mode d'action et l'importance réelle restent d'ailleurs imprécis, il faut faire intervenir d'autres éléments, dont quelques-uns seulement sont connus à l'heure actuelle, tels que l'aptitude sclérogène que l'organisme doit à l'âge, à l'alcoolisme, à une syphilis tertiaire ou à un brightisme associé, et qu'il fait subir au processus tuberculeux dont il souffre.

*
**

Si important que soit le rôle joué par le terrain dans l'évolution de la tuberculose humaine, si capitales que puissent être les doses de contamination, ne faut-il pas faire intervenir également cependant, et contrairement à ce que l'on avait admis dès le début, une question de race,

(1) E. Aubertin : Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme. Paris, Doin, 1924.

(2) J. Bordet : Relations entre l'allergie et l'immunité. VIII^e Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose, La Haye, 1932.

de souche, de qualité, de virulence de bacilles tuberculeux ? La découverte des éléments filtrables tuberculeux et des lésions expérimentales si curieuses qu'ils déterminent devaient naturellement amener à se poser la question.

On sait que dans beaucoup de cas de manifestations inflammatoires aiguës du poumon, de congestions pleuro-pulmonaires, dont la nature tuberculeuse est soupçonnée, en raison des antécédents personnels ou collatéraux du malade, et se trouve quelquefois confirmée par l'éclosion ultérieure d'un foyer de tuberculose classique, les crachats restent cependant privés de bacilles. Paisseau et Lambling, Paisseau et Mlle Bœgner (577), Chevalier et Mlle Odru (1) ont signalé des cas de tuberculose pulmonaire aiguë, à type de granulie ou de pneumonie caséuse, contrôlés par l'autopsie, et chez lesquels des examens répétés de crachats après homogénéisation et même l'inoculation au cobaye restèrent négatifs.

La rareté ou l'absence du bacille de Koch dans les crachats n'est pas spéciale aux tuberculoses aiguës du poumon. Elle peut s'observer également à « la période des cavernes ou au stade ultime de la tuberculose pulmonaire », ainsi que le remarque Remlinger (658), qui rapporte, à ce sujet, des observations très typiques. Tous les phthisiologues connaissent les phases abacillaires de l'expectoration, au cours de l'évolution de la tuberculose chronique.

Le bacille de Koch semble se cacher dans certains des processus pulmonaires aigus qu'il provoque, ou à certaines périodes de l'évolution chronique de ses manifestations ; et des discussions très nombreuses, restées sans conclusions, ont eu lieu sur le mécanisme de ces tuberculoses dites fermées, qui n'ont pas manqué de surprendre un peu la logique des cliniciens.

Il était naturel, dans ces conditions, que l'on se demandât si, au lieu de bacilles tuberculeux, on n'avait pas af-

(1) Soc. Méd. des Hôp. Paris, 1927.

faire à ses éléments filtrants. La question, soulevée par Paiseau, fut surtout étudiée par Sergent et ses élèves. En 1928, Durand, Kourilsky et Benda (257) rapportèrent, à la Société de Biologie, puis Sergent (748) commenta, dans la *Presse Médicale*, une observation d'asthmatique, qui fut, pour ces auteurs, le point de départ de toute une série de déductions originales sur ce sujet.

Il s'agissait d'un jeune homme de 25 ans, asthmatique depuis l'enfance, mais chez lequel tous les examens cliniques, bactériologiques et radiologiques, pratiqués par de nombreux médecins, ne purent jamais déceler la moindre infection tuberculeuse. Cependant, en décembre 1927, à l'occasion d'une série de crises d'asthme très violentes, avec fièvre, tous les examens s'étant encore révélés négatifs, exception faite d'une image de tramite révélée par la radiographie, on inocula directement les crachats sous la peau de deux cobayes, qui moururent, en 25 et 28 jours, présentant, pour toute lésion, « dans les régions inguinales, axillaires et médiastinales, des ganglions très hypertrophiés, très volumineux, très caséeux et très riches en bacilles acido-résistants. Il n'existait pas de chancre d'inoculation ».

Dix jours après l'inoculation des crachats, le malade fut pris d'une hémoptysie abondante et l'auscultation mit en évidence, alors, une tuberculose congestive du sommet gauche. A ce moment, l'examen direct des expectorations fut encore négatif. Injectés, sans filtration préalable, au cobaye, ils produisirent, comme lors de la première inoculation de crachats, les mêmes lésions caséeuses, sans chancre d'inoculation. L'animal mourut cette fois en moins de trois semaines (18 jours). Une partie de l'expectoration, filtrée, ne détermina, chez le cobaye, aucune lésion, mais les organes, passés à un cobaye de deuxième série, provoquèrent l'apparition de lésions tuberculeuses bacillifères.

Pendant ce temps, la poussée évolutive du malade suivit son cours, d'une manière d'ailleurs favorable, aboutissant,

en quelques mois, à une tuberculose discrète du sommet gauche, de type fibreux. En mars 1928, les crachats étaient devenus richement bacillifères ; et, inoculés sous la peau du cobaye, ils déterminèrent une tuberculose type Villemin, classique.

D'autres cas, analogues au précédent, ont été également signalés par Sergent et ses élèves, telle l'observation Bill, d'une malade qui présenta un foyer aigu de condensation de la base droite, puis, cinq mois après, un foyer bronchopneumonique de la base gauche, cependant que des signes cavitaires apparurent à droite. Or, jusqu'à ce moment, les crachats, pourtant abondants, ne révélaient pas de bacilles à l'examen direct. Inoculés au cobaye, ils ne provoquèrent qu'un abcès riche en bacilles, au point d'inoculation. Ce n'est qu'au bout de cinq mois, que les bacilles apparurent dans l'expectoration, qui, à ce moment, donna à l'animal une tuberculose mortelle.

De tous ces faits, les auteurs précédents concluent qu'il peut exister, dans l'évolution d'un processus tuberculeux pulmonaire, surtout pendant les stades congestifs, purement inflammatoires, une période abacillaire, précédant la période bacillaire et qu'ils appellent, pour cette raison, antébacillaire. Cette période se caractérise tout de même par des expectorations virulentes, puisque leur inoculation au cobaye détermine des infections bacillifères. Mais ces infections revêtent une allure spéciale, comparable à celle que présentent les infections dues au virus filtrable et que, pour cette raison, Sergent et Kourilsky attribuent à ce virus.

Commentant la première de leurs observations, ces auteurs écrivent : « Aussi longtemps que l'affection est restée au stade de tuberculose interstitielle, se traduisant par une image de tramite et de périlobulite, le virus filtrant seul a pu être mis en évidence : l'expectoration était abacillaire mais virulente. »

« Ensuite lorsque la maladie entra dans la seconde phase, celle de la poussée de tuberculose évolutive, avec signes cliniques et radiologiques d'infiltration en foyer, l'expectoration contient des bacilles de Koch acido-résistants, constatables par coloration directe, et l'inoculation détermina une tuberculose expérimentale typique, avec chancre d'inoculation. »

« Ces deux constatations, rapprochées l'une de l'autre, nous permettent, ainsi que nous l'avons fait remarquer déjà dans des publications antérieures, de rendre à la « tuberculose fermée » quelque droit à notre attention ; en effet, le retour à l'ancienne conception de la tuberculose interstitielle, annoncé par la tramite de Bezançon et Braun et confirmé par la « périlobulite » de l'un de nous, est, à notre avis, accompli aujourd'hui par tous ceux qui ne veulent pas être les esclaves des dogmes et qui s'inclinent devant les faits observés. Mais si nous rendons à la tuberculose interstitielle sa place, et si nous reconnaissons qu'elle peut rester longtemps latente ou ne se manifester que sous un masque d'emprunt, dont l'asthme est peut-être l'un des plus fréquents, nous disons que ce caractère, plus ou moins silencieux ou larvé, semble avoir son déterminisme dans les propriétés particulières du germe ; ce n'est pas le bacille de Koch proprement dit qui est en cause, c'est le virus filtrant. Ce virus filtrant peut faire place un jour au B. K. proprement dit, si la tuberculose prend un caractère évolutif, et de simplement inflammatoire et interstitielle devient caséifiante et broncho-alvéolaire. »

*
**

Peu après l'exposé de cette conception, Calmette faisant écho aux observations de Sergent, et s'appuyant, par ailleurs, sur les recherches expérimentales effectuées, dans ces dernières années, sur les éléments filtrables du virus tuberculeux, proposa une classification nouvelle des affections dues au virus tuberculeux.

L'évolution de ce dernier passe, au point de vue morphologique comme au point de vue pathogène, par plusieurs stades. D'abord « invisibles aux plus forts grossissements des microscopes et susceptibles de passer à travers les filtres », les éléments filtrables du virus tuberculeux « apparaissent, dans les organes lymphatiques, où ils se multiplient et dans les cultures en milieux artificiels appropriés, sous l'aspect d'un nuage de grains de poussière extrêmement ténus, puis de granules cocciformes dont quelques-uns donnent naissance à de très fins bacilles, qui s'allongent, se divisent par scission transversale, et deviennent, en acquérant l'acido-résistance, de véritables bacilles de Koch... Jusqu'à leur dernier stade bacillaire, et tant qu'ils ne sont pas encore adaptés à la vie parasitaire, dans un organisme sensible, les éléments nés de l'ultravirus sont dépourvus de toute aptitude à donner naissance à des nodules tuberculeux. Ils ne sont pas tuberculigènes. Par contre, pendant une brève période de leur évolution et dans certains milieux naturels ou artificiels, ils se montrent capables de produire une toxine très active qui paraît avoir une grande affinité pour les cellules des centres nerveux. Ils peuvent alors déterminer des désordres rapidement mortels, surtout chez les jeunes animaux et les très jeunes enfants. Lorsqu'ils n'entraînent pas la mort, leur évolution se poursuit sans incidents graves pour leur hôte, jusqu'au parasitisme bacillaire, qui peut être parfaitement toléré, ou qui peut provoquer diverses manifestations pathologiques, dont l'origine tuberculeuse, soupçonnée par les cliniciens, n'avait pas encore pu être démontrée. »

« Parmi ces manifestations, il faut, croyons-nous, comprendre, dès maintenant, un grand nombre d'épanchements séreux, pleuraux, péricardiques, péritonéaux, méningés, articulaires, certaines affections de la peau (érythèmes noueux, sarcoïdes, tuberculides papulonécrotiques, etc...), certaines septicémies englobant le syndrome, si commun chez les enfants et les adolescents, auquel Lan-

douzy avait donné le nom de typhobacillose ; enfin la granulie elle-même, dans laquelle il est généralement si difficile de découvrir de vrais bacilles de Koch, colorables au Ziehl, alors que le sang renferme en abondance des éléments filtrables d'ultravirus. »

« Pour toutes ces formes d'infection, où l'ultravirus paraît jouer le principal rôle, et qui, sauf la dénutrition progressive des nouveau-nés, la méningite et la granulie, sont relativement bénignes, nous estimons qu'il est nécessaire de créer une dénomination qui les différencie nettement de la bacillose proprement dite, et nous proposons le terme de *granulémie prébacillaire*. »

« On réservera alors celui de *tuberculose*, ou mieux de *bacillose*, aux infections généralisées ou localisées, que caractérise la formation de nodules tuberculeux ou de tubercules, et qui évoluent ordinairement avec une allure chronique. » Ainsi « la tuberculose, caractérisée par la présence, dans divers organes (principalement dans les ganglions lymphatiques et les poumons), de cellules géantes et de nodules tuberculeux contenant des bacilles de Koch plus ou moins virulents et réinoculables en séries successives aux animaux sensibles, ne représente que la forme chronique ou la phase terminale d'une infection réalisée d'abord par un ultravirus, dont les éléments présentent un cycle d'évolution très spécial. »

*
**

La conception de Calmette, que nous avons tenu à citer dans le texte, peut paraître de prime abord séduisante. Elle tend à faire cadrer une hypothèse de biologie générale, basée sur des notions expérimentales, avec des observations cliniques d'une grande complexité. Trop schématique cependant, elle suscita des réactions chez les cliniciens, même chez ceux, tel Sergent, dont les idées trouvaient en elle un écho certain.

A cette théorie, on reprocha, non sans raison, de représenter comme manifestations aiguës, des syndromes comme les tuberculides et les sarcoïdes, l'hydrocèle et les épanchements pleuraux et péritonéaux, qui sont d'évolution souvent si lente. De plus, « le terme de granulémie, dit Sergent, implique un état lié à la présence d'éléments granulaires prédécesseurs du bacille de Koch. Or cette forme de l'agent infectant de la tuberculose n'est pas décelable en clinique, avec les moyens dont nous disposons à l'heure actuelle. Ce que l'on constate, ou plus exactement ce que l'on démontre par les inoculations successives, c'est la présence d'un virus filtrant, sans qu'aucune précision morphologique soit possible. »

Enfin Sergent, dont les idées sur ce point paraissent avoir évolué, se défend d'avoir voulu donner à son expression de *phase antébacillaire* une signification biologique, d'après laquelle les accidents de cette période ne doivent être attribués qu'au seul virus filtrant, sous le prétexte que lui seul est constaté dans les crachats. Car, dit-il, « d'une part le virus peut exister en même temps qu'un foyer bacillaire ancien ; d'autre part, même en admettant que le virus ait été seul à déterminer ces lésions congestives que nous commençons seulement à connaître (congestion pulmonaire, fluxions rhumatismales, asthme, congestions ganglionnaires discrètes, états fébriles), il peut fort bien exister, au sein de ces lésions, quelques bacilles de formation très récente. »

Malgré ces réserves, on ne saurait nier, cependant, qu'à quelques détails près les conceptions de Sergent et de Calmette se ressemblent comme deux sœurs et tendent à faire jouer au cycle évolutif du virus tuberculeux un rôle dans le cycle évolutif des diverses formes de tuberculose. Pour s'en convaincre, il suffit de relire ce que dit Sergent à la fin même de l'article dans lequel il passe au crible de la critique, la théorie de la granulémie prébacillaire. Parlant de la contagion par le virus filtrable, qui lui paraît la plus

fréquente, comme nous le verrons au chapitre suivant, Sergent écrit : « La mutation en bacille doit se faire plus ou moins vite, selon la souche infectante, comme cela se passe chez les animaux inoculés avec les divers virus extraits de l'organisme humain. »

« Il est des cas où le virus se comporte réellement en germe atténué, et où il se transforme silencieusement sans jamais créer de signes cliniques. »

« Il en est d'autres, où l'organisme infecté par le virus réagit cliniquement par ces états subfébriles indéterminés, rhumatoïdes ou grippaux, par ces manifestations cutanées ou par ces troubles respiratoires, bronchitiques et congestifs, sur lesquels nous avons déjà insisté. Dans tous ces cas, l'examen des humeurs ne révèle que le virus. »

« Leur allure clinique est, du reste, très spéciale, très différente des autres manifestations tuberculeuses. Ce sont des états vraisemblablement dus au virus, mais il est très difficile de préciser à quel degré de mutation est parvenu le virus, quand il détermine ces manifestations congestives spéciales. D'après les constatations expérimentales que nous avons déjà rappelées, il doit être très proche de la forme bacillaire, puisque l'examen minutieux des lésions permet de découvrir de très rares bacilles néoformés. On pourrait donc en inférer que ces états cliniques sont dus à un virus en état d'exacerbation et de mutation aiguë, qu'ils accompagnent ou qu'ils précèdent une création bacillaire. »

« Mais les bacilles créés restent silencieux et ne s'extériorisent pas cliniquement : le médecin est en présence d'accidents antébacillaires. Ce n'est que bien plus tard, et le cas échéant, que les bacilles se révéleront comme tels. »

*
**

Les conceptions de Calmette et de Sergent, si séduisantes qu'elles soient, font appel cependant à une grosse part d'hypothèses. Nul ne saurait le leur reprocher : sans

hypothèses, la science n'avancerait guère. Mais pour qu'elle puisse cependant progresser à pas sûrs, faut-il encore que les théories formulées reposent sur des faits bien établis.

Dans le cas présent, les arguments sont de deux ordres, expérimentaux et cliniques. Du point de vue expérimental, on admet l'existence d'un cycle évolutif naturel du virus tuberculeux, dont les phases de développement s'effectuent toujours suivant le même type. Or nous verrons à la conclusion de ce mémoire, dans une vue d'ensemble sur la signification des éléments filtrables tuberculeux, qu'il ne faut pas se hâter de considérer ces derniers comme représentant un simple stade évolutif du bacille de Koch, et qu'ils nous apparaissent plutôt comme une émanation facultative de ce virus, douée, le plus souvent, d'une vitalité et d'une virulence anormales. N'est-il pas d'ailleurs un peu forcé d'attribuer à un virus, qui le plus souvent, ne détermine chez un animal aussi sensible que le cobaye qu'une simple hypertrophie ganglionnaire latente, des syndromes aussi graves que la pneumonie caséeuse ou la granulie ?

Les faits cliniques sur lesquels on s'appuie ont besoin également d'être analysés de très près. Il est surprenant de constater, dans les observations rapportées par Sergent, que les expectorations de ses malades ont été inoculées sans filtration préalable. Comment, dans ces conditions, peut-on conclure que les infections réalisées chez le cobaye ne pouvaient être dues qu'à des éléments filtrables, surtout si l'on songe qu'elles ont provoqué d'emblée, et dans des délais d'observation particulièrement courts, des lésions caséeuses ou des abcès richement bacillifères ? Comme nous l'avons vu, l'absence de chancre d'inoculation ne saurait être un critérium de la nature filtrante du virus en cause. Il eût fallu, pour s'assurer de la présence exclusive du virus filtrable, inoculer parallèlement à d'autres cobayes des crachats filtrés et obtenir ainsi les mêmes lésions qu'avec les crachats non filtrés. Or dans le cas de l'asthmatique de Sergent, l'expérience fut faite une fois et

tandis que le filtrat ne déterminait qu'une forme ganglionnaire latente, l'expectoration non filtrée provoqua des adénopathies caséuses. N'est-ce pas la preuve que le virus filtrable n'était pas seul en présence, malgré les examens directs négatifs ?

L. Bernard, Desbuquois et Thoyer (86) ont également rapporté des cas de tuberculose pulmonaire fermée, dans lesquels l'inoculation des crachats au cobaye ne déterminait qu'une infection ganglionnaire latente. Ici encore, les crachats ne furent pas filtrés. Nous ne nions pas que les éléments filtrables puissent exister seuls dans les expectorations de certains tuberculeux, mais encore faut-il en apporter une preuve absolue. De plus, il est difficile, comme nous l'avons vu, d'induire de cette constatation que, seuls aussi, ces éléments sont responsables des lésions profondes observées. Enfin les malades de L. Bernard et ses collaborateurs étaient tous des tuberculeux fibreux, chez lesquels l'existence d'une phase abacillaire n'implique pas forcément la nécessité d'une phase bacillaire secondaire.

Il est exact que, dans plusieurs cas de rhumatisme inflammatoire aigu ou chronique, évoluant chez des sujets entachés par ailleurs de lésions tuberculeuses suspectes ou certaines (sommets douteux, lésions osseuses) et ressemblant, pour cette raison, aux cas décrits par Poncet, Paiseau et Oumansky ont réalisé chez le cobaye, par inoculation de sérosité ou de pus prélevé dans les articulations ou au niveau des foyers osseux, des infections rappelant celles que déterminent, chez cet animal, les éléments tuberculeux filtrables. Mais, comme les produits pathologiques ont été chaque fois inoculés sans filtration préalable, les auteurs n'affirment pas que les éléments filtrables ont été la cause des lésions observées. Ils disent seulement qu'ils ont réussi à mettre en évidence, dans leur sein, des bacilles acido-résistants de virulence atténuée, analogues à celle que présentent les éléments filtrables du virus tuberculeux.

D'ailleurs, tout récemment, Bezançon, Mathieu-Pierre

Weill, Delarue et Oumansky (90), reprenant cette question du rhumatisme tuberculeux, ont rapporté une belle observation qui les a amenés à concevoir cette affection comme le résultat d'une septicémie bacillaire, localisée, par une sorte de réaction focale, sur des articulations sensibilisées. En dehors de ces considérations pathogéniques, nous pouvons puiser dans le détail des faits, des renseignements, qui nous intéressent au plus haut point. La malade, âgée de trente et un ans, était atteinte depuis cinq ans de manifestations articulaires extrêmement douloureuses, évoluant par poussées subaiguës, avec fièvre, atteignant à peu près toutes les articulations et aboutissant, en maints endroits, à l'ankylose. Fille et sœur de phthisique, cette femme avait antérieurement présenté, à 13 ans une pleurésie, à 19 ans une hémoptysie apyrétique, et on notait, aux deux sommets, quelques bruits adventices discrets et des anomalies respiratoires. Ceci suffisait-il à porter le diagnostic de rhumatisme tuberculeux ? Les auteurs cherchèrent naturellement à en faire la preuve ; mais dix-sept fois l'examen des crachats fut négatif. Ce n'est que la dix-huitième fois que l'inoculation au cobaye, puis l'homogénéisation donnèrent des résultats positifs. Cependant l'inoculation de sang au cobaye, peu avant la mort de la malade, produisit une tuberculose à forme ganglionnaire, bacillifère. Admettons que, pratiquée bien plus précocement, cette recherche ait donné des résultats analogues. Disons-nous avec Calmette qu'il s'est agi chez cette femme d'un état de granulémie prébacillaire, dû, presque jusqu'à la fin, à la seule action des éléments tuberculeux filtrables ?

L'examen histologique des lésions pourrait faire croire qu'il en a bien été ainsi, car les auteurs ne purent découvrir, dans les articulations, ni formations caséeuses, ni tuberculose miliaire, mais seulement, au sein d'une sclérose dense, des manchons inflammatoires périvasculaires, dont la description n'est pas sans analogie avec celle des formations qui ont été observées dans les tissus de cobayes ino-

culés avec des filtrats de produits tuberculeux. Bien plus, ce n'est qu'après un examen prolongé des coupes que purent être mis en évidence seulement deux bacilles acido-résistants.

Cependant, l'inoculation à deux cobayes de fragments de synoviale, broyés avec du sable stérile, a provoqué, chez l'un des animaux, une tuberculose à forme ganglionnaire bacillifère et chez l'autre *une forme banale du type Villemin*.

N'eût été le résultat observé chez ce deuxième cobaye, la démonstration d'un processus rhumatismal, lié à la présence uniquement de formes filtrables, eût pu être considérée comme faite, pour ceux qui n'exigent pas la filtration préalable des produits d'inoculation. Mais cette expérience montre à l'évidence qu'un même produit pathologique, inoculé à l'animal, peut ne déterminer, chez l'un, qu'une forme ganglionnaire latente, semblable à celle que donne le virus tuberculeux filtrable, et, chez l'autre, une tuberculose classique, telle que la produit le bacille de Koch ordinaire. A quelle prudence de tels faits ne doivent-ils pas conduire, quand il s'agit d'interpréter les résultats de l'inoculation au cobaye de produits suspects de tuberculose ?

Les éléments filtrables du virus tuberculeux ont été décelés, comme nous l'avons vu, dans les filtrats de liquide de pleurésie aiguë séro-fibrineuse et de péritonite bacillaire, de liquide céphalo-rachidien au cours de la méningite tuberculeuse, de pus d'abcès froid, d'ostéites ou d'adénopathies fistulisées. Peut-on dire pour cela que le virus filtrable est seul responsable de ces affections ? Nous ne le pensons pas, car l'inoculation de contrôle, avec les exsudats non filtrés, n'a pas été faite dans la majorité des cas et nous ne savons pas si ces exsudats étaient ou non bacillifères.

Or s'il est vrai que les produits pathologiques ci-dessus contiennent ordinairement peu de bacilles, les cas ne se

comptent pas où ceux-ci ont pu cependant être décelés, soit par l'examen direct prolongé, soit par l'homogénéisation, soit par la production de tuberculose type Villemain à la suite d'inoculation au cobaye.

Parmi les manifestations dues aux éléments tuberculeux filtrables, Calmette range « certaines septicémies englobant le syndrome, si commun chez les enfants et les adolescents, auquel Landouzy donne le nom de typhobacilliose ; enfin la granulie, dans laquelle il est généralement si difficile de découvrir de vrais bacilles de Koch, colorables au Ziehl, alors que, dans le sang, ainsi que l'ont montré d'abord Bonciu et Jonesco puis Armand Delille, Saenz et Bertrand, on trouve, en abondance, des éléments virulents filtrables » (156).

Or, si nous nous reportons aux observations citées par Calmette, nous n'aboutissons pas à des conclusions analogues. Les recherches de Bonciu et Jonesco (108) ont été effectuées chez des tuberculeux granuliques « ayant des bacilles de Koch dans leurs crachats » ou qui étaient « atteints de méningite tuberculeuse, avec bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien ». Que ces malades aient présenté des éléments filtrables dans leur sang, en quoi ceci prouve-t-il que ces éléments ont été les uniques responsables de la septicémie observée ? Dans presque tous les cas positifs, il y avait d'ailleurs, à la fois, présence de bacilles et de formes filtrables dans le sang. Au reste, les résultats rapportés par les deux auteurs roumains ne manquent pas d'être troublants, car ils disent avoir observé, chez le cobaye de première inoculation avec du sang filtré, une fois une tuberculose généralisée (?) et les autres fois des follicules à cellules géantes (?) avec rares bacilles.

Armand-Delille, Saenz et Bertrand (232) ont publié le cas d'un enfant de dix ans qui mourut de méningite tuberculeuse, survenue au cours d'une granulie. Le liquide céphalo-rachidien et les lésions pulmonaires contenaient des bacilles acido-résistants. Bien plus, si le sang filtré ne dé-

termina qu'une infection ganglionnaire latente chez le cobaye, le sang total provoqua une tuberculose généralisée, mortelle en trois mois. Nous avouons ne pas très bien comprendre comment une observatoir de cet ordre peut permettre de dire que, dans les granulies, le sang ne contient que de rares bacilles tuberculeux, mais, par contre, des éléments filtrables en abondance.

La présence d'éléments filtrables dans le sang circulant a été mise en évidence par Paiseau et Oumansky (579) au cours des poussées évolutives chez les malades atteints de tuberculose pulmonaire classique, par Valtis et Mlle Misiewicz (819), puis par L. Bernard et Desbuquois (86) chez les femmes tuberculeuses pendant la période des règles, par L. Bernard, Desbuquois et Thoyer (86) dans trois cas sur trente-six chez les tuberculeux pulmonaires évolutifs ou non. Mais il est clair que de ces constatations on ne saurait tirer aucune conclusion sur le rôle joué par ces éléments dans la tuberculose évolutive des malades. D'ailleurs le plus souvent le sang n'a pas été filtré, et on peut évidemment se demander si les résultats observés n'ont pas été déterminés par de très petites quantités de bacilles contenus dans les échantillons de sang injectés, et qui furent forcément toujours minimales (5 cc. dans les cas de L. Bernard). Debré et Bonnet par inoculation de sang non filtré, prélevé chez un enfant atteint de fièvre, avec splénomégalie, d'origine inconnue, déterminèrent, chez le cobaye, une infection ganglionnaire latente, avec bacilles acido-résistants. Ils pensent qu'il s'agissait dans ce cas de typhobacillose ; mais après tout ce que nous ont appris les recherches modernes sur les virus de sortie, de telles conclusions sont loin d'être démontrées.

Enfin Arloing et Dufourt (51), dans deux cas de typhobacillose certaine, démontrée par le contexte général des malades, dont l'un était d'ailleurs atteint d'érythème noueux, ont décelé des bacilles acido-résistants dans les ganglions de cobayes inoculés avec du sang filtré. Mais les

auteurs se gardent bien de conclure que les éléments filtrables ont été les vrais responsables de la typhobacillose. Ils admettent, au contraire, comme certain, que les ganglions médiastinaux de leurs malades, qui avaient de l'adénopathie trachéo-bronchique, devaient présenter des bacilles de Koch typiques dans leur sein. L'inoculation de contrôle du sang non filtré n'a d'ailleurs pas été faite.



Nous arrêtons là nos exemples. Ils montrent combien le problème du rôle joué, en clinique, par les éléments filtrables et les bacilles de Koch est difficile à étudier. D'innombrables recherches ont montré leur association fréquente dans la plupart des processus tuberculeux. Pour dissocier leur pouvoir pathogène propre, il faudrait observer des cas où ils se trouvent séparés. Or les faits apportés jusqu'ici, tant par les cliniciens que par les bactériologistes, ne suffisent pas à éclaircir cette question, parce que, le plus souvent, les observations prêtent à la critique.

De la discussion qui précède, un fait, certes, se dégage avec évidence : il est des processus tuberculeux dont l'extériorisation bacillaire ne se produit pas ou tarde à se manifester. Dans un certain nombre de cas cependant, l'inoculation au cobaye permet de déceler une infection tuberculeuse plus ou moins latente qui, jusqu'à ces derniers temps, passait inaperçue. Cette infection peut être due au virus tuberculeux filtrable ; mais pour affirmer qu'il est seul en présence, surtout dans les cas où l'inoculation provoque d'emblée des abcès et des formations très bacillifères, il faut, de toute nécessité, injecter parallèlement, à deux séries de cobayes, les exsudats ou expectorations respectivement filtrés et non filtrés ; et ce n'est que lorsque les résultats de ces deux expériences sont semblables, que les éléments filtrables peuvent être considérés comme étant seuls en présence.

Même si le virus filtrable se trouve seul, dans les exsudats ou les humeurs, il ne s'ensuit pas qu'il existe seul aussi dans les lésions profondes dont il est issu. Pour l'affirmer, il faudrait encore inoculer parallèlement le tissu de ces lésions, filtré et non filtré, à des cobayes différents, et obtenir également des infections identiques.

Enfin, n'oublions pas, comme nous l'avons déjà dit dans les chapitres précédents, et comme le rappellent précisément Bezançon et ses collaborateurs à propos du diagnostic du rhumatisme tuberculeux, que la constatation du virus tuberculeux sous une forme ou sous une autre dans des lésions, n'est plus aujourd'hui un critérium suffisant de la responsabilité de ce virus dans la production de ces lésions, et que cette constatation ne peut prendre une valeur réelle que si « l'ensemble des données cliniques, dans un cas déterminé, permet d'affirmer la réalité du processus morbide ».

Le problème certes n'est pas simple. C'est une raison de plus pour ne l'étudier qu'avec lenteur et prudence et se garder d'échafauder hâtivement des cadres que les faits se chargent de faire éclater chaque jour.

CHAPITRE IV

Du rôle joué par le virus tuberculeux filtrable dans la propagation de l'infection tuberculeuse chez l'homme

Ce chapitre sera bref, car nous ignorons à peu près tout du rôle joué par le virus tuberculeux filtrable dans la propagation de l'infection tuberculeuse chez l'homme.

Des recherches nombreuses ont montré que le virus filtrable peut se trouver dans presque tous les exsudats pathologiques : c'est ainsi qu'il a été décelé dans les crachats, dans le pus des abcès froids, dans les urines de tuberculose rénale, dans les exsudats des cavités séreuses (pleurésies, péritonites, méningites, arthrites), dans le pus et les fongosités de tuberculose osseuse, etc...

Dans tous ces produits pathologiques, il se trouve généralement associé au bacille de Koch ; et il est naturel de se demander quel élément il ajoute à la contagiosité des tuberculeux qui disséminent autour d'eux des bacilles.

Mais c'est surtout dans les tuberculoses dites fermées qu'il importerait de pouvoir apprécier, à sa juste valeur, le danger d'une contagion possible, du fait de la présence d'éléments filtrables dans les exsudats ou excréta des malades. Le problème devient ici angoissant. Chez le tuberculeux guéri, ou en voie de guérison, dont les crachats ne renferment plus de bacilles acido-résistants décelables

par les méthodes usuelles, le virus filtrable continue-t-il à perpétuer la dissémination de l'infection ? Chez le malade atteint de tuberculose inflammatoire ou de granulie, les excréta contiennent-ils des éléments de contagion, en dépit des examens muets ou des homogénéisations négatives ? Certes, on savait depuis longtemps que des produits pathologiques, apparemment sans bacilles décelables par les méthodes usuelles, peuvent tuberculiser les cobayes ; mais il ne suffit plus à l'heure actuelle de noter l'absence de lésion chez l'animal inoculé, pour affirmer la stérilité du produit d'inoculation. Il faut encore rechercher dans les organes et les ganglions, et avec quelle patience, les rares formes acido-résistantes qui s'y cachent et, si on n'en trouve pas, s'assurer, par des passages successifs aux animaux, qu'il n'en apparaît pas ultérieurement. Mais quelle est l'organisation prophylactique qui pourrait mettre en œuvre de tels moyens de dépistage ?

La notion récente des décharges dans les humeurs et, de là, dans les excréta ou les exsudats, de bacilles et d'éléments filtrables, sortant, associés ou non, de leur foyer de microbisme latent, à l'occasion d'une autre maladie, vient encore compliquer les choses. L'hygiène doit-elle, en matière de tuberculose, tenir compte aussi de ces porteurs de germes, inapparents, mais contagieux ? Autant de problèmes, à la solution desquels il est difficile actuellement d'apporter des données précises.

L'importance des foyers de contagion dépend de leur fréquence, de leur richesse en éléments virulents, de la vitalité de ceux-ci dans la nature, de leur diffusibilité, de leur pouvoir pathogène et enfin des terrains réceptifs qu'ils rencontrent.

S'il est vrai que les éléments filtrables ont été sûrement rencontrés dans les exsudats pathologiques contenant des bacilles de Koch, on ne saurait dire avec quel degré de fréquence ils existent dans ceux qui, bien que provenant de lésions tuberculeuses, ne permettent pas de déceler des

formes acido-résistantes, au moins par les moyens de diagnostic usuels. Aucune recherche d'ensemble n'a été effectuée sur ce sujet, et nulle précision n'est acquise. A fortiori, ne sait-on rien sur l'importance réelle du rôle joué dans la contagion, par les décharges de sortie du virus tuberculeux.

Même dans les produits pathologiques bacillifères d'ailleurs, il ne semble pas que les éléments filtrables soient constamment associés au bacille de Koch. Sans doute des recherches négatives, et elles le sont le plus souvent, peuvent toujours laisser un doute sur la possibilité d'une erreur de technique. L'étude, plus commode, des cultures, dont la filtration est aisée, semble pourtant démonstrative à cet égard. Nous en avons déjà parlé. Il est un moment opportun pour déceler, avec plus de certitude, les éléments filtrables dans les cultures. Il est probable qu'il en est de même dans les processus pathologiques ; mais des recherches nombreuses sont nécessaires pour déterminer à quelles époques de l'évolution d'une affection bacillaire et sous quelles influences le virus est éliminé. Toutes les formes de tuberculose d'ailleurs, tous les virus en cause sans doute aussi, ne doivent pas laisser diffuser également des éléments filtrables. Il y a ici une question de souches. Arloing et Dufourt n'ont-ils pas montré que certaines souches n'en donnent jamais ?

Quant à la richesse d'un produit pathologique en éléments filtrables, elle est, par elle-même, bien difficile à apprécier ; et cependant si le virus filtrable joue un rôle dans la contagion, voilà un facteur de cette contagion qui doit présenter quelque importance. Le nombre de bacilles de Koch générateurs ne peut nous donner à cet égard aucune précision. Tout ce que l'on peut dire, c'est qu'il est plus ou moins aisé de déceler des éléments filtrables dans un produit pathologique, ce qui permet de supposer qu'ils se trouvent dans ce dernier en plus ou moins grande abondance. Mais il ne s'agit là que d'une approximation bien

vague. Ici encore, nous ne savons pas quelles sont les formes de tuberculose qui éliminent le plus de virus.

Une fois déversés dans la nature, comment les éléments filtrables du virus tuberculeux résistent-ils à l'action des agents physiques ou chimiques auxquels ils peuvent être exposés, ou à la concurrence vitale qu'ils peuvent rencontrer ? Quel est leur degré de vitalité ? La question est encore bien peu étudiée.

Arloing et Dufourt (27) ont pu déceler les éléments filtrables dans des crachats et du pus d'abcès froid conservés trente-sept jours à l'abri de la lumière et à la température du laboratoire. Nous-mêmes sommes partis avec succès, dans une de nos expériences, d'un filtrat conservé pendant vingt jours dans une armoire.

Fontes (324) a obtenu une culture, en ajoutant du sérum frais de cobaye à des filtrats conservés trois mois dans des tubes de verre.

Valtis (810-811) a constaté que les éléments tuberculeux filtrables conservent leur pouvoir pathogène pendant huit jours à la glacière.

Un séjour à l'étuve à 37° semble venir facilement à bout de ces éléments, surtout s'ils s'y trouvent en concurrence vitale avec des germes banaux (Ninni, Sanarelli). Cependant, nous l'avons vu résister pendant une semaine, dans des crachats soumis à l'autolyse à l'étuve à 37°.

Cluzet, Chevallier et Kofman (192), en soumettant les filtrats à des radiations émises par un brûleur en quartz à vapeur de mercure, ou à l'action du champ électrique, ont vu s'allonger, chez le cobaye, la période antéallergique, se raccourcir la période allergique, diminuer la sensibilité à la tuberculine.

Nasta, Jovin et Blechmann (524) ont vu les filtrats résister une heure à 60° et plus de vingt jours à la glacière. Un contact de six heures avec du sublimé ou de l'acide phénique à un pour cent détruit leur virulence (525). Il en est de même de l'exposition aux rayons ultra-violets, pen-

dant vingt à quarante minutes. Enfin les éléments filtrables ne résistent pas dix minutes à quatre-vingt-quinze degrés (Stolzova, 776).

De ces quelques données, il semble résulter que les éléments tuberculeux filtrables sont doués d'une certaine résistance aux agents physiques ou chimiques, et on peut supposer, par conséquent, qu'ils sont capables de séjourner, à l'état vivant, pendant assez longtemps dans la nature. Mais des recherches nouvelles sont nécessaires pour apprécier le véritable degré de vitalité de ce virus.

Comment, des exsudats pathologiques ou des excréments des porteurs de germes, les éléments filtrables du bacille de Koch peuvent-ils pénétrer chez un sujet sain ? On sait à quelles discussions passionnées a donné lieu le problème des voies de pénétration du bacille tuberculeux dans l'organisme, les partisans de la voie digestive s'affrontant avec ceux de la voie pulmonaire. Nos connaissances sur le virus filtrable tuberculeux sont encore trop peu avancées pour se prêter à des polémiques de cet ordre. Expérimentalement les voies sous-cutanée ou intra-péritonéale ont été surtout étudiées. La voie respiratoire naturelle n'a pas été employée, croyons-nous. Quant à la voie digestive, elle a donné quelques résultats, d'ailleurs rares, à Arloing et Dufourt (44), à Popper et Raileanu (634), mais on ne saurait tirer aucune déduction pratique de ce petit nombre de recherches.

Cliniquement, Sergent, Durand, Kourilsky et Benda (750) ont admis récemment que le virus tuberculeux pénètre dans l'organisme en produisant « une certaine catégorie d'accidents d'apparence banale, telles que amygdalites aiguës simples, hypertrophie amygdalienne commune, voire même conjonctivite et entérite » ; qu'il peut être ainsi déposé à l'état de bacilles ou même à l'état de virus ; mais que « dans l'un et l'autre cas, il y a lieu de penser que c'est le plus souvent à l'état de virus que l'agent infectieux est diffusé chez l'homme ». La raison que ces auteurs donnent

de cette dernière opinion réside « dans l'absence si fréquente, constatée même chez les enfants, de chancre d'inoculation ». « Cette absence est véritablement surprenante, si l'on considère l'acharnement avec lequel le chancre a été cherché, anatomiquement et radiologiquement, et la facilité avec laquelle il est obtenu chez l'animal par les moyens d'inoculation habituels. Elle devient compréhensible si l'infection s'est faite par le virus, puisqu'un des caractères expérimentaux essentiels de la tuberculose qu'il confère est précisément l'absence de chancre d'inoculation. »

La conception d'après laquelle le virus tuberculeux pénètre directement dans l'organisme par voie rhino-pharyngée fut déjà soutenue par l'un de nous (1) dans un article du *Sud Médical*, en septembre 1928, et défendue également dans la thèse de Lussac (2). Nous ne saurions donc trop nous réjouir de la voir reprise aujourd'hui. Par contre, il nous est difficile d'admettre que l'absence de chancre d'inoculation implique la contamination par le virus filtrable tuberculeux. Nous avons déjà dit en effet que ce chancre n'était pas constant, après l'injection de bacilles de Koch authentiques, sous la peau du cobaye. Les questions de dose et de virulence jouent ici, un rôle capital. Or si ce chancre se produit facilement chez le cobaye, à qui on injecte des quantités importantes de bacilles virulents, en est-il de même, chez l'homme, dans la contamination spontanée, qui doit souvent s'effectuer à doses minimes et répétées ?

De plus en plus, on mesure aujourd'hui l'importance du terrain dans la réceptivité à l'infection tuberculeuse. Ce facteur joue-t-il un rôle aussi grand vis-à-vis du virus fil-

(1) E. Aubertin : Micropolyadénopathie et adénopathie trachéo-bronchique de l'enfance. Étiologie, Rapport avec la tuberculose. Rôle des infections rhino-pharyngées. *Sud Médical*, septembre 1928.

(2) J.-P. Lussac : Contribution à l'étude de l'étiologie des adénopathies cervicales et traché-bronchiques de l'enfance. Thèse de Bordeaux, juillet 1928.

trable que vis-à-vis du bacille de Koch ? Ici encore l'état des connaissances ne permet pas de répondre. On sait cependant que l'inoculation de filtrats tuberculeux à des cobayes tuberculisés peut provoquer une réaction allergique. Peut-être les sujets allergisés jouissent-ils aussi de cette sorte d' « immunité de refus ».

Enfin, pour apprécier à sa valeur le danger d'une contagion par les éléments filtrables, il faudrait exactement savoir ce qu'est capable de faire ce virus, lorsqu'il a réussi à s'implanter seul dans un organisme sain. Il faut reconnaître que si l'on conclue, de ce qui se passe chez le cobaye, à ce qui doit se passer chez l'homme, l'infection par les éléments filtrables du virus tuberculeux ne doit pas être le plus souvent bien dangereuse, à moins que, par une série de circonstances favorables, mais bien invraisemblables, ils aient pu passer successivement et assez rapidement d'un organisme dans l'autre. Il est plus que probable que la labilité de ce germe et son faible pouvoir pathogène habituel doivent atténuer les effets de la contagion dans ce cas, chez l'homme, comme elle le fait de l'inoculation chez le cobaye. Nous verrons d'ailleurs au chapitre suivant que cette analogie n'est pas sans justification, puisque, malgré le passage fréquent d'éléments filtrables de la mère tuberculeuse à son fœtus, le nouveau-né se développe cependant normalement, dans l'immense majorité des cas, pourvu que la séparation de la mère et de l'enfant soit effectuée dès la naissance de ce dernier.

Cependant, toutes les souches de virus filtrables ne sont pas également avirulentes ou peu virulentes. Certaines donnent parfois des phénomènes de cachexie grave ; d'autres, quoi que plus rarement, des lésions nodulaires d'emblée. Il est donc possible que, dans certains cas, la contagion par les éléments tuberculeux filtrables présente un danger réel.

Nous nous excusons de n'avoir posé dans ce chapitre que des questions, laissées généralement sans réponse. Le su-

jet est à l'étude. Les données que nous possédons, à l'heure actuelle, permettent-elles cependant d'entrevoir que la découverte des éléments filtrables du virus tuberculeux bouleversera, un jour prochain, les règles d'hygiène actuellement utilisées dans la prophylaxie de la tuberculose ? Nous ne le pensons pas ; car si les sources principales de contagion sont et restent les exsudats bacillifères, il a toujours été de rigueur de se méfier des sujets suspects, même lorsque leurs excréta ou expectorations ne permettaient pas de déceler des bacilles acido-résistants. Au demeurant, si les découvertes récentes devaient s'étendre à tous les porteurs de germes, non tuberculeux, mais devenus occasionnellement des semeurs inapparents de virus, les règles de la prophylaxie antituberculeuse, déjà d'application si difficile, se heurteraient rapidement à des impossibilités morales et matérielles absolues.

CHAPITRE V

Du rôle des éléments tuberculeux filtrables dans l'hérédité de la tuberculose

La question de l'hérédité de la tuberculose est depuis longtemps débattue. Lumière (457) traduit le fait, non sans quelque exagération cependant, en disant : « L'opinion médicale a singulièrement oscillé et le pôle de la vérité provisoire a tellement varié qu'il s'est parfois trouvé sous des azimuts diamétralement opposés, à certaines époques de l'histoire de la tuberculose. »

Les partisans de l'hérédité et les partisans de la contagion ont multiplié les arguments et la découverte des éléments invisibles et filtrables du virus tuberculeux n'a fait que raviver une discussion déjà vieille.

En mars 1926, Arloing et Dufourt (16) présentaient une note à l'Académie de Médecine, sur « Le rôle présumé du virus tuberculeux filtrant dans la pathogénie de certaines hypotrophies et atrophies des nourrissons nés de mères tuberculeuses ». Cependant L. Bernard, aux idées duquel s'associait Marfan, déclarait qu'il était inutile de recommencer une polémique à propos d'une question sur laquelle tout le monde était d'accord ; que l'hérédité de la tuberculose était tellement exceptionnelle qu'on pouvait la considérer comme négligeable.

Depuis 1926, plusieurs auteurs ont fait écho à la com-

munication initiale de Arloing et Dufourt, revenant ainsi, en partie, à la vieille théorie allemande de la « latence du germe », soutenue par Baumgarten, selon laquelle ce germe serait transmis, de la mère à l'enfant, sous une forme inconnue. Cette forme inconnue serait précisément l'élément invisible et filtrable du virus tuberculeux.

Quelles modifications apportent les connaissances nouvelles aux idées antérieurement admises ? C'est ce que nous allons étudier dans le présent chapitre. Certes, la question est d'importance. S'il était démontré que la tuberculose peut se transmettre héréditairement d'une façon habituelle, toutes les institutions fondées sur la doctrine de la contagion perdraient la plus grande partie de leur valeur.

Nous verrons d'ailleurs qu'il n'en est rien. Si la transmission du virus tuberculeux, à travers le placenta, s'est révélée, dans ces dernières années, assez fréquente sous une forme filtrable, le fait ne semble pas avoir changé grand'chose, au point de vue pratique, à nos moyens de prophylaxie par la vaccination et l'isolement des nouveau-nés de mères tuberculeuses. La mortalité des enfants, pendant les premières semaines de la vie, reste, avant tout, « fonction des conditions d'élevage » (Couvelaire). Ceci démontre, une fois de plus, que, « en médecine, si les théories passent, les faits cliniques bien observés résistent à l'épreuve du temps. » (Bezançon, Weil..., 91).

L'hérédité de la tuberculose peut être envisagée de deux façons, suivant que l'on considère l'hérédité de graine ou l'hérédité de terrain.

Nous n'étudierons pas ici la question de l'hérédité de terrain, renvoyant à l'exposé critique qu'en ont fait, en 1925, Debré et Lelong, dans les *Annales de Médecine*.

La question de l'hérédité de graine semble avoir reçu un jour nouveau de la connaissance des éléments tuberculeux filtrables. On peut dire que c'est le sujet qui a le plus préoccupé les auteurs, à la suite des premiers travaux sur la filtrabilité du virus tuberculeux.

Nous ne pouvons entrer dans la discussion concernant la définition de l'hérédité de la tuberculose. Certains auteurs, avec Ferranini (283) voudraient réserver ce terme à la transmission du virus de la mère au nouvel être, alors que celui-ci n'est encore qu'à l'état de simple germe résultant de la fusion du spermatozoïde avec l'ovule. Passé ce stade, l'infection serait acquise, le fœtus ayant sa personnalité propre. Mais il faut bien reconnaître, tout au moins, que la fin de ce stade est difficile à préciser.

Sterling-Okuniewski (767), dans son rapport au II^e Congrès antituberculeux polonais (septembre 1926), élimine la question de la contamination par l'ovule et le spermatozoïde comme trop difficile à résoudre. Pour lui, un seul problème est vraiment important : le virus tuberculeux peut-il traverser le placenta ? Dans le cas d'une réponse affirmative, deux autres points de vue sont à envisager :

1° Tous les fœtus de mères tuberculeuses sont-ils infectés ?

2° Comment se comportent les enfants infectés en face d'une réinfection ?

Telles sont en effet les seules questions d'intérêt pratique. Nous étudierons donc :

1° Le passage des éléments filtrables à travers le placenta, chez les animaux et chez l'homme ;

2° Le rôle joué par les éléments filtrables dans l'éclosion ultérieure de la tuberculose, chez les enfants infectés par la voie transplacentaire.

I. — Du passage des éléments filtrables du virus tuberculeux à travers le placenta chez les animaux et chez l'homme

Pour pouvoir apprécier si les éléments filtrables du virus tuberculeux sont susceptibles de traverser le placenta, il est nécessaire d'être fixé sur le rôle d'arrêt effectué par

cette formation, vis-à-vis du bacille de Koch. Cette question étant étudiée, nous examinerons les conditions optimales d'étude de l'infection transplacentaire par les éléments filtrables et les résultats que donne cette étude chez les animaux et chez l'homme.

1° CONTAMINATION DU FŒTUS PAR LE BACILLE DE KOCH

« Il est absolument incontestable que le nouveau-né peut, à la naissance, être porteur de bacilles tuberculeux, avec ou sans lésions. » (Debré et Lelong, 221). L'observation vétérinaire fournit un peu plus de cent cas de tuberculose congénitale, chez les veaux. Mais ces cas restent des raretés.

Chez l'homme, il a été publié, jusqu'ici, cent-vingt à cent-trente cas de tuberculose congénitale. Encore faut-il remarquer, avec Debré et Lelong, que « les observations publiées méritent une sérieuse critique avant d'être retenues. On ne peut conserver comme démonstratives que celles de fœtus extraits par opération césarienne ou recueillis à l'autopsie, ou celles de mort-nés. Quand il s'agit de nouveau-nés, il faut qu'il soit bien précisé que l'enfant a été séparé de sa mère dès la naissance, d'une façon absolue. »

La première condition pour que le bacille puisse passer de la mère à l'enfant, c'est qu'il soit transporté au niveau du placenta : il faut qu'il y ait bacillémie tuberculeuse. Or de nombreuses recherches ont montré non seulement la réalité, mais aussi la fréquence de décharges bacillaires dans le sang, ainsi qu'en témoigne le récent rapport de Leuret et Caussimon ⁽¹⁾, à qui l'on doit, sur cette question, une importante contribution. Le bacille de Koch est présent dans le sang, non seulement dans les cas de granulie, mais aussi souvent au cours des tuberculoses chroniques.

(1) E. Leuret et J. Caussimon : Le diagnostic de l'activité des lésions pulmonaires tuberculeuses. VII^e Congrès National de la Tuberculose, Bordeaux 1931, p. 199.

Bien plus, cette migration du bacille de Koch dans le torrent circulatoire semble pouvoir se produire au cours des infections aiguës non spécifiques. Il s'agit alors d'un virus de sortie, qu'il est possible de mettre en évidence par ensemencement du sang, sur milieu de Lœwenstein, ou par inoculation au cobaye.

Arrivé au niveau du placenta, le bacille de Koch peut, sans aucun doute, passer dans la circulation du fœtus. Il n'est pas nécessaire, pour cela, que le placenta soit lésé. « Pour être perméable aux bacilles, écrivent Debré et Lelong (221), cette membrane n'a pas besoin d'être percée. Même continue, elle se laisse franchir par les leucocytes maternels, comme toute membrane vivante. Ce fait, mis en valeur par Brindeau et Nattan-Larrier, vu également par Sitzenfrey, est d'une importance capitale. A l'état normal, les globules blancs maternels pénètrent dans le tissu du placenta ; du début à la fin de la grossesse on retrouve la trace de cet envahissement leucocytaire dans les tissus fœtaux, au niveau de la caduque, comme au niveau des villosités. Ces leucocytes qui peuvent être vecteurs de bacilles sont surtout nombreux au pourtour des placards appelés « infarctus fibrinoïdes », formations absolument normales, dues à des phénomènes de senescence cellulaire, au vieillissement du placenta. »

« Devant ces faits impressionnants de cytologie vivante, joints à la possibilité de décharges bacillémiques, comment nier que quelques bacilles ne puissent, à leur faveur, et grâce à la migration leucocytaire, passer de la mère au fœtus, à travers le placenta ? Certes, l'expérience, les faits anatomo-cliniques prouvent qu'il ne peut s'agir de fortes doses de bacilles. Les cas publiés de tuberculose congénitale, les cas connus d'inoculation positive du sang du cordon seraient infiniment plus nombreux s'il passait de grandes quantités de bacilles de Koch par cette voie. Mais on ne peut nier que cette étude n'apporte des éléments de présomption en faveur d'une contamination bacillaire discrète, qui serait réalisée *in utero*. » (Debré et Lelong).

Ces bacilles, parvenus dans l'organisme du fœtus, y produisent des lésions que Debré et Lelong ramènent à trois types : une forme ganglio-hépatique, dans laquelle les nodules tuberculeux prédominent sur le foie et le péritoine ; une forme granulique disséminée ; et une forme spléno-ganglionnaire.

À côté de cette « tuberculose congénitale avérée », il existerait, pour certains auteurs, une « tuberculose congénitale latente ». Cette idée dérive de la théorie de la « latence du germe », soutenue par Baumgarten, que Debré et Lelong résument ainsi : Il y aurait « infection héréditaire de l'embryon, persistance du germe à l'état latent après la naissance, puis, à un moment variable de la vie extra-utérine, formation de foyers tuberculeux qui sont à l'origine de la plupart des tuberculoses soi-disant imputées à la contagion. Pour expliquer cette latence, Baumgarten fait appel au petit nombre de bacilles infectants, mais surtout à une résistance hypothétique des tissus de l'embryon. Ces bacilles iraient se loger dans les ganglions lymphatiques et la moelle des os, et y sommeilleraient jusqu'à ce qu'une cause occasionnelle vienne les réveiller et provoquer l'éclosion d'une lésion locale qui, dans une seconde étape, pourrait se généraliser. »

Cette doctrine de Baumgarten, abandonnée sous cette forme, a été rajeunie par quelques auteurs, dont Landouzy. « Pour ces auteurs, la latence du germe est due, non à une résistance de l'embryon, impossible à comprendre, mais précisément au nombre extrêmement petit des germes infectants. Cette latence ne serait, en quelque sorte, que l'incubation, pour ainsi dire indéfinie, d'une infection remontant à une contamination intra-utérine paucibacillaire.... Les partisans de cette doctrine distinguent du reste soigneusement deux degrés dans cette latence. Dans une première phase (tuberculose latente occulte), les bacilles n'aboutissent pas à la formation de lésions. Dans une deuxième phase (tuberculose latente à foyers constitués),

des lésions discrètes se forment surtout au niveau des ganglions. Ces foyers auraient une évolution variable : ils pourraient rester latents toute la vie, ne jamais évoluer, ou bien se réveiller sous l'influence de causes extérieures qui modifient la résistance du terrain et qu'on pourrait, par analogie avec ce qui se passe dans la tuberculose acquise, appeler « anergisantes ». Pendant l'enfance, ils donnent lieu à de petites poussées fébriles passagères ou à une tuberculose locale ganglionnaire, péritonéale, ou osseuse ; ils peuvent enfin n'évoluer que plus tard à l'âge adulte. » Toutefois, d'après Debré et Lelong, les partisans de cette doctrine n'apporteraient aucune preuve convaincante.

Telles étaient les données du problème et les théories émises avant l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux. Quelles que soient les discussions et les imprécisions qui enveloppent cette question, un fait semble cependant établi : c'est la possibilité du passage de quelques unités bacillaires à travers le placenta. Le phénomène paraît assez rare, mais il est difficile tout de même de ne pas en tenir compte.

A la lueur de cette notion, voyons maintenant si l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux apporte quelques données nouvelles au problème de l'hérédité de la tuberculose.

2° DES MÉTHODES UTILISÉES POUR ÉTUDIER LA TRANSMISSION TRANSPLACENTAIRE DES ÉLÉMENTS TUBERCULEUX FILTRABLES

Deux moyens sont à notre disposition pour étudier le passage, à travers le placenta, des éléments filtrables du virus tuberculeux : l'expérimentation et l'observation des enfants nés de mères tuberculeuses.

L'expérimentation elle-même peut être effectuée de deux façons : injection de filtrats tuberculeux à des femelles pleines, et recherche des lésions ou des bacilles dans les organes des fœtus ou des nouveau-nés ; ou bien inocula-

tion aux femelles en gestation, non de filtrats, mais de bacilles de Koch.

Etant donnés les faits que nous venons de rapporter, concernant la possibilité du passage à travers le placenta de petites quantités de bacilles acido-résistants, il faut bien convenir que seule l'injection de filtrats donne la certitude d'une expérimentation rigoureuse. Dans ce cas seulement, on peut éliminer à coup sûr les causes d'erreur résultant du passage à travers le placenta de quelques unités bacillaires. Si en effet on inocule aux femelles non plus des filtrats mais des bacilles de Koch, on tend à assimiler, *ipso facto*, le placenta à une bougie ou à une membrane de collodion, susceptible de retenir les bacilles et de laisser passer les éléments filtrables. On conviendra qu'il est difficile de vérifier l'étanchéité d'un tel filtre. A priori même, ce filtre doit être considéré comme défectueux, puisqu'il peut être traversé par les leucocytes vecteurs de bacilles. Ces cas sont, il est vrai, exceptionnels. Ils n'en existent pas moins ; et l'on peut dès lors se demander si les formes bacillaires que l'on observe, toujours en très petit nombre, dans les ganglions ou les organes des fœtus ou des animaux nouveau-nés sont bien réellement des bacilles issus des éléments filtrables.

Sans doute l'absence de lésions tuberculeuses et l'étude du pouvoir pathogène de ces éléments peut fournir des présomptions en faveur de cette hypothèse. Si l'on n'obtient par inoculation au cobaye, au cours de passages successifs, que de l'hypertrophie ganglionnaire, avec présence, dans les ganglions, de bacilles acido-résistants, on peut penser que les germes observés proviennent bien d'éléments filtrables ayant traversé le placenta. Nous avons déjà dit, en effet, que, d'après certains auteurs, il suffisait de quelques dizaines de bacilles tuberculeux virulents pour provoquer, chez le cobaye, une infection nodulaire classique d'évolution lente. Mais chez les nouveaux-nés issus de cobayes même gravement infectés, on ne trouve

jamais que de très rares formes bacillaires, et rien ne prouve, a priori, que la filtration à travers le placenta a permis le passage de quantités suffisantes de bacilles pour que le fragment de tissu qu'on inocule au cobaye puisse provoquer des lésions nodulaires. La méthode qui consiste à injecter aux mères des filtrats vérifiés a au moins l'avantage d'éliminer cette hypothèse.

Chez la femme, le problème est beaucoup plus difficile à résoudre. Comment arriver à déterminer la part qui revient dans l'infection transplacentaire, à la forme bacillaire et aux éléments filtrables du virus tuberculeux ? Lorsqu'on observe, chez un fœtus ou un nouveau-né, des lésions tuberculeuses nettes, le doute n'est guère permis. Etant données d'une part la possibilité du passage de bacilles acido-résistants à travers le placenta, d'autre part l'incapacité habituelle dans laquelle se trouvent les éléments filtrables de provoquer des lésions nodulaires classiques, on peut admettre que c'est le bacille de Koch qui, après avoir traversé le placenta, a envahi l'organisme du fœtus. Mais lorsqu'on décèle simplement de rares formes bacillaires acido-résistantes dans les ganglions de ces nouveau-nés, que peut-on conclure ? S'agit-il de bacilles dérivés des éléments filtrables ou de bacilles de Koch ayant filtré en très petit nombre à travers le placenta ? Il semble difficile de répondre de prime abord à cette question d'une manière certaine.

L'allure latente de l'infection ne constitue qu'une présomption en faveur du rôle exclusif des éléments filtrables, présomption qui prend, il est vrai, une certaine valeur, par analogie, puisque, comme nous le verrons, l'expérimentation peut réaliser des infections semblables par inoculation transplacentaire de ces éléments. Mais, comme nous le redirons aussi plus loin, il faut toujours se méfier des analogies de cet ordre, car le placenta a une structure spéciale dans chaque espèce animale.

Il est vrai qu'il est toujours possible de filtrer les orga-

nes des fœtus et d'inoculer en série les filtrats au cobaye. Mais si cette recherche met des éléments filtrables en évidence, il faut encore s'assurer que ceux-ci n'ont pas pu prendre naissance dans l'organisme des fœtus à partir de quelques bacilles qui ont pu leur être transmis par voie transplacentaire. La seule méthode qui donne alors une certitude consiste à inoculer parallèlement à deux séries d'animaux les organes respectivement filtrés et non filtrés. Si les éléments filtrables étaient seuls présents dans les organes, les deux séries d'inoculation devraient donner les mêmes résultats.

Il faut reconnaître d'ailleurs que de telles recherches ont surtout un intérêt spéculatif. Car ce qu'il importe de savoir, c'est si le virus tuberculeux peut, sous une forme ou sous une autre, traverser plus facilement le placenta qu'on ne le croyait jusqu'à ce jour.

3° LA TRANSMISSION DES ÉLÉMENTS FILTRABLES CHEZ LES ANIMAUX

Calmette, Valtis, Nègre et Boquet (137) furent les premiers, en octobre 1925, à aborder la question du passage transplacentaire des éléments filtrables du virus tuberculeux, chez le cobaye. Ces auteurs ayant infecté des femelles pleines avec des filtrats tuberculeux, ont constaté la présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions des petits, nés de ces animaux.

Un mois plus tard, Arloing et Dufourt (13) déclarèrent également avoir trouvé des bacilles analogues dans les ganglions de femelles inoculées avec des filtrats tuberculeux et confirmèrent ces constatations quelques mois après (15).

Le passage d'éléments filtrables à travers le placenta de cobayes, auxquels on avait injecté des filtrats tuberculeux, a été observé encore par la suite par de nombreux auteurs: Guardabassi (355), Isabolinski et Gitowitsch (386), Madruzza (460), Migliavacca (494), Musso (515), Rabinowitch-Kempner (644), Valtis (823), Valtis et Saenz (826).

Valtis (823) a constaté que les petits de cobayes tuberculeux peuvent héberger, dans leurs ganglions, pendant environ trois mois, des bacilles acido-résistants, qu'il considère comme issus des éléments filtrables, sans que ces bacilles reprennent leur virulence initiale. Les cobayes ayant survécu plus de trois mois à l'infection transplacentaire se comportent par la suite comme des cobayes normaux.

Madruzzo (460) a vu que l'inoculation de filtrats à des femelles pleines a provoqué quatre fois sur six l'avortement. Les petits qui sont arrivés à terme, sont le plus souvent nés morts ou incapables de vivre (nous avons nous-même fréquemment observé ce fait). Les résultats ont été les mêmes lorsque cet auteur laissait les filtrats, pendant quatre heures au contact du produit de broyage de placenta frais. Mais Madruzzo s'est demandé s'il fallait incriminer, dans ces cas, l'action d'une toxine ou des éléments filtrables.

Nasso (517 et sq.) a inoculé à quarante-quatre animaux des fragments non filtrés d'organes de fœtus ou de nouveau-nés de cobayes et de lapines tuberculisées pendant la gestation. Ces fœtus ne présentaient aucune altération macro ou microscopique; et l'examen des frottis n'avait permis de déceler aucune forme acido-résistante dans les organes. Cependant par passage au cobaye de ceux-ci, Nasso a pu obtenir, à quatre reprises, une tuberculose classique.

Lydia Rabinowitsch-Kempner (644) a inoculé à une lapine trois centicubes du filtrat d'organes de lapins tuberculeux, quatre jours avant la mise à bas de quatre petits. L'un de ceux-ci fut sacrifié dès sa naissance et les trois autres au bout de quelques jours. Chez tous ces animaux, les recherches macroscopiques et microscopiques ont été négatives. Les organes ont été inoculés à des cobayes neufs, et plusieurs passages ont été ainsi effectués au cours desquels sont apparues d'abord une hypertrophie ganglionnaire bacillifère, puis une infection tuberculeuse classique. Cependant, la mère lapine, inoculée avec le filtrat ne présentait

aucune altération tuberculeuse quand elle fut sacrifiée, deux mois après l'inoculation.

Guardabassi (355) a pu également tuberculiser les animaux de passage en inoculant en série des organes d'un nouveau-né de cobaye infecté par des filtrats de crachats tuberculeux.

Valtis et Saenz (826) ont trouvé des bacilles acido-résistants dans les ganglions d'un agneau cachectique, sacrifié deux heures après la naissance, et provenant d'une brebis qui avait reçu, au cours de la gestation, cinq injections de vingt à quarante centicubes de filtrats de culture de bacilles tuberculeux, souche Vallée. Les cobayes inoculés avec les ganglions du nouveau-né ont présenté une hypertrophie des ganglions dans lesquels étaient présents des bacilles acido-résistants.

Enfin Ninni (565) aensemencé sur milieu de Lœwenstein et de Petragnani, des fragments de foie de fœtus ou de nouveau-nés provenant de femelles soumises pendant la gestation à des injections de bacilles de Koch ou de filtrats de cultures. Il a pu ainsi obtenir des micro-cultures soit directement par ensemencement des organes, soit après passage de l'émulsion de ces organes dans les ganglions des cobayes. Les bacilles acido-résistants constituant ces cultures ont paru à Ninni « peu nombreux, dans un tiers des cas, après ensemencement direct des organes des nouveau-nés ou des fœtus ; très nombreux en général, dans trois quarts des cas (9 sur 12), lorsqu'on ensemencait les organes de cobayes de passage, c'est-à-dire les organes des cobayes inoculés avec un fragment du foie broyé des nouveau-nés ou des fœtus ».

À côté de ces résultats positifs, il convient de signaler quelques échecs, relatés par Cramarossa (209), et Manzi (475), chez le cobaye et par Romeo Giovanni (668), chez le lapin.

Exception faite de ces cas négatifs qui ne sont pas rares dans l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux

et sur lesquels nous nous sommes déjà expliqué (voir première partie), il semble démontré d'une manière certaine que le placenta du cobaye et d'autres animaux peut laisser passer des éléments tuberculeux filtrables.

4° L'INFECTION TRANSPLENTAIRE CHEZ LA FEMME TUBERCULEUSE

Bezançon disait à l'Académie de Médecine, en 1926, lors d'une communication de Arloing et Dufourt : « Les faits actuellement connus ne permettent pas de transposer à la clinique humaine les données fournies sur cette question par les expériences sur le cobaye, dont l'infection tuberculeuse est si différente de celle de l'homme ».

Calmette et Valtis (138) écrivaient à la même époque : « Il est possible que le placenta du cobaye et celui des rongeurs en général offre, comme l'ont montré les travaux de Mathias Duval, des dispositions anatomiques (amincissement de la paroi endothéliale à la fin de la gestation), qui favorisent le passage du virus filtrable ; et que cette disposition n'existe pas au même titre dans les espèces bovine et humaine, qui sont plus frappées par la tuberculose ».

Mais Zuccola (885) remarque, d'un autre côté, que peut-être, chez les animaux en expérience, la période de gestation est trop courte pour que le virus filtrable ait eu le temps de redonner naissance à des formes acido-résistantes douées de pouvoir pathogène.

Aussi bien, seules les recherches cliniques peuvent-elles donner des précisions sur ce sujet.

On a cherché à mettre en évidence l'infection transplacentaire par les éléments filtrables du bacille de Koch, soit par l'étude des réactions allergiques chez le nouveau-né, soit par la recherche directe des éléments filtrables dans les organes de fœtus ou d'enfants mort-nés ou encore dans les annexes fœtales. Nous étudierons séparément ces deux méthodes.

a) *Les réactions allergiques chez les enfants nés de mères tuberculeuses*

La recherche des réactions allergiques ne semble pas donner de grands renseignements sur l'infection transplacentaire par les éléments filtrables.

Hetherington (375) estime que la différence du poids du corps entre les enfants qui présentent une réaction positive à la tuberculine et ceux chez lesquels la réaction est négative est si faible qu'on ne peut en tenir compte pour le diagnostic de la tuberculose. Wassie (868) au contraire pense que le pronostic est d'autant plus mauvais que la réaction est plus précoce. Il ajoute d'autre part que l'épreuve à la tuberculine ne peut être considérée comme dépourvue de dangers dans les premières semaines de la vie et qu'il faut éviter de la répéter lorsqu'on a obtenu des résultats positifs.

Cette différence d'opinion peut s'expliquer de diverses façons. Arloing et Dufourt (35) se basant sur le fait qu'il faut parfois attendre fort longtemps l'apparition de la période allergique chez les cobayes, qui ont reçu des filtrats tuberculeux, pensent que peut-être, chez le nouveau-né de mère tuberculeuse, l'allergie peut demander des mois pour apparaître.

Il est possible aussi que les enfants ne réagissent pas de la même façon que les adultes. Chez le cobaye, Valtis (823) a montré que les jeunes animaux, infectés avec des bacilles de Koch, ne réagissent pas à la tuberculine ou réagissent irrégulièrement, tardivement et légèrement. Sans vouloir transposer ce fait à l'espèce humaine, on peut tout de même en tenir compte jusqu'à un certain point.

Enfin Popper et Raileanu (632), Nelis (547) estiment que le meilleur réactif, pour la mise en évidence de l'infection congénitale tuberculeuse chez les enfants nouveau-nés, est, non pas la tuberculine, mais le filtrat chauffé de culture de bacilles de Koch.

Paisseau, Valtis et Van Deinse (586) ont constaté ainsi

que certains enfants ont une sensibilité marquée vis-à-vis des filtrats tuberculeux, alors que l'intradermo-réaction à la tuberculine, même à des concentrations élevées, reste négative. Ce phénomène constitue ce que les auteurs appellent une « réaction dissociée aux filtrats et à la tuberculine ».

On conviendra que ces recherches n'apportent pas des éléments de grande valeur au problème de la transmission héréditaire des éléments filtrables du virus tuberculeux.

b) *Mise en évidence des éléments filtrables du virus tuberculeux dans les organes de fœtus ou de nouveau-nés humains et dans les annexes fœtales.*

Divers auteurs estiment avoir décelé les éléments filtrables tuberculeux ou les formes bacillaires qui en sont issues dans les organes de fœtus ou de nouveau-nés de femmes tuberculeuses ou dans les annexes fœtales.

Le fait ne paraît faire aucun doute dans deux cas rapportés par Zuccola (885) qui a constaté la présence d'éléments filtrables dans les organes de fœtus, en inoculant le filtrat de l'émulsion de ces organes à des cobayes.

De même Consoli (195) a décelé des bâtonnets acido-résistants dans les ganglions mésentériques d'un cobaye inoculé avec les extraits d'organes filtrés d'un fœtus d'une femme gravement atteinte de tuberculose.

Arloing et Dufourt (16) ont provoqué l'apparition d'une cachexie mortelle avec présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions en inoculant au cobaye le filtrat des organes d'un nourrisson, né de mère tuberculeuse.

Enfin, avec le filtrat de rate et de ganglions d'un enfant né d'une femme atteinte de méningite tuberculeuse, Veber et Jonesco (857) ont déterminé chez l'animal une infection ganglionnaire latente bacillifère.

Dans les cas précédents, la mise en évidence d'éléments filtrables dans les organes de fœtus ou de nouveau-nés a été obtenue après filtration des émulsions d'organes. D'au-

tres recherches ont été également effectuées par divers auteurs, mais sans que cette précaution ait été prise.

Martinolli (485) a inoculé au cobaye de petits fragments de foie et de rate de fœtus de moins de deux mois, provenant de femmes tuberculeuses, et a pu, à la suite de plusieurs passages (réinoculation de la rate des cobayes), voir apparaître un processus tuberculeux, peu étendu d'ailleurs.

Sergent, Durand et Benda (746) ont obtenu, par inoculation du sang du cordon provenant d'une femme tuberculeuse, une infection analogue à celle qui est réalisée par injection de virus tuberculeux filtrable. Une expérience identique a été encore rapportée par Durand, Kourilsky et Benda (259).

Calmette, Couvelaire, Valtis, Lacomme et Saenz (154) ont réalisé, après cinq passages chez le cobaye, des lésions caséuses, en inoculant le liquide amniotique d'un œuf extrait par hystérectomie d'une femme atteinte de tuberculose pulmonaire.

Calmette, Valtis et Lacomme (139), sur neuf fœtus ou enfants n'ayant eu après leur naissance aucun contact avec leur mère tuberculeuse, ont pu, chez trois d'entre eux, trouver des bacilles acido-résistants à l'examen direct des organes. Tous avaient dans leurs viscères et leurs ganglions coronaires et mésentériques des éléments virulents qui, inoculés aux cobayes, ont provoqué l'apparition de bacilles acido-résistants dans les divers groupes ganglionnaires. Ces mêmes auteurs (142), dans une autre série d'expériences, ont obtenu dix résultats analogues, sur onze enfants examinés.

Ainsi, même si on fait abstraction, par excès de prudence, des recherches des derniers auteurs qui n'ont pas filtré les organes étudiés par eux, il semble néanmoins certain, étant donnés les nombreux cas que nous avons rapportés précédemment, où cette précaution a été prise, que

les éléments filtrables peuvent exister dans les tissus de fœtus ou de nouveau-nés issus de mères tuberculeuses.

Ceci amène à penser évidemment que ces éléments ont pu être transmis directement par voie placentaire ; car si l'on admet que le placenta est capable de laisser passer quelques unités bacillaires, *a priori* doit-on admettre qu'il peut laisser diffuser beaucoup plus facilement des éléments filtrables.

De toute façon, il résulte de ces recherches que le virus tuberculeux peut passer à travers le placenta plus souvent qu'on ne l'avait pensé jusqu'à ces dernières années. Mais étant donnée la latence habituelle de l'infection qu'il détermine ainsi, la question se pose de savoir quel rôle pathologique cette transmission placentaire peut jouer chez les nourrissons et les enfants.

II. — Le rôle pathogène, chez les nouveau-nés, des éléments filtrables transmis par voie placentaire

Dans son livre « L'infection bacillaire et la tuberculose » (p. 240), Calmette indique la proportion de 12 à 38 pour cent de morts inexplicables chez les nourrissons nés de mères tuberculeuses. Dans une note concernant cette question, Calmette, Valtis et Lacomme (144) indiquent encore un déchet total de cinquante-neuf sur deux cent soixante-treize, soit 20 pour cent, parmi les nourrissons séparés de leur mère dès la naissance. Sur ces cinquante-neuf nourrissons, vingt-six furent l'objet de recherches qui montrèrent, dans trois cas, le passage transplacentaire du virus tuberculeux sous sa forme commune acido-résistante.

Couvelaire (208) arrive à un pourcentage sensiblement le même.

Raimondi (649) donne la statistique suivante : sur deux cent seize enfants nés de mères tuberculeuses, cent soixan-

te-cinq furent, dès la naissance, mis à l'abri de toute contagion, et cinquante et un restèrent quelques jours avec leur mère. Parmi tous ces enfants, dix-huit sont morts avant le troisième mois (soit un peu plus de huit pour cent), dont quatorze étaient atteints de dénutrition progressive, sans montrer la moindre lésion à l'autopsie. Quatre-vingt pour cent se sont développés normalement. Les autres sont morts d'infections diverses.

Ainsi on peut admettre que dix à trente pour cent des enfants nés de femmes tuberculeuses et séparés dès la naissance de leur mère meurent dans les premiers mois de la vie de dénutrition progressive. Ces cas ne seraient-ils pas dus aux éléments filtrables ?

En mars 1926, dans une note à l'Académie de Médecine, Arloing et Dufourt (16) rapprochaient la cachexie observée parfois chez les cobayes inoculés avec les filtrats tuberculeux, des hypotrophies ou atrophies constatées chez les nourrissons nés de mères tuberculeuses. Dans les ganglions mésentériques d'un de ceux-ci, mort un mois après sa naissance, et qui ne présentait aucune lésion, ces auteurs avaient trouvé des bacilles acido-résistants typiques. Les cobayes, inoculés avec les filtrats des organes de ce nourrisson, moururent cachectiques. Arloing et Dufourt concluaient: « Il est donc fort à présumer qu'il existe chez le nourrisson une pathologie spéciale encore méconnue, due à la transmission transplacentaire du virus tuberculeux filtrant. Dans ces cas rentrent probablement certains dépérissements et certains troubles trophiques dont l'origine n'a jamais été clairement élucidée, les protocoles d'autopsie, toujours négatifs dans ces cas, n'en fournissant aucune explication ».

Comme nous l'avons déjà dit, Veber et Jonesco (857) ont constaté, depuis, la présence d'éléments filtrables dans le liquide céphalo-rachidien d'une femme atteinte de tuberculose granulique avec méningite. Or l'enfant, séparé de sa mère dès la naissance, est mort en présentant le syn

drome de Couvelaire (hypotrophie et amaigrissement progressif aboutissant à la cachexie). Le filtrat de rate et des ganglions de cet enfant a provoqué, chez le cobaye, une hypertrophie ganglionnaire à bacilles acido-résistants.

De telles observations sont assurément fort intéressantes. Démontrent-elles cependant d'une manière évidente que toutes les morts inexplicables des enfants nés de femmes tuberculeuses sont dues aux éléments filtrables tuberculeux et ne peut-on les expliquer qu'ainsi ? Voilà qui n'est pas prouvé.

Comme le font remarquer Debré et Lelong (221), les enfants de mères tuberculeuses naissent souvent prématurément. Ceci résulte tout simplement du mauvais état général de la mère. « On comprend aisément que la phase terminale aiguë d'une tuberculose grave puisse avoir les mêmes conséquences sur la grossesse que n'importe quelle infection générale grave, fièvre typhoïde, variole, vaccine; on ne saurait y voir une influence étroitement spécifique ».

De plus, ces enfants sont séparés de leur mère immédiatement après la naissance et sont nourris le plus souvent au lait de vache. Il leur manque aussi tous ces petits soins que seule une mère est capable de donner à son enfant. « Il est essentiel de ne pas se dissimuler que la séparation du nouveau-né de sa mère est un acte antinaturel, qui, en lui-même, comporte, même pour des nourrissons sains, issus de mères saines, des risques extrêmement graves et un pronostic réservé. Et ces risques sont encore augmentés du fait que l'élevage en milieu collectif est substitué à l'élevage isolé en milieu familial. » (Debré et Lelong.)

Il est donc possible que la transmission transplacentaire des éléments filtrables joue un certain rôle dans la genèse des hypotrophies et des atrophies qui surviennent dans les premiers mois de la vie, chez les nourrissons nés de femmes tuberculeuses. Mais à l'heure actuelle, il n'est pas démontré que ces troubles relèvent toujours de cette pathogénie ; et beaucoup d'autres facteurs semblent sus-

ceptibles d'intervenir pour déterminer ces « morts inexplicées ».

D'ailleurs, l'expérimentation chez le cobaye nous montre que les éléments filtrables du virus tuberculeux sont peu pathogènes, au moins lors d'une première inoculation. De plus, le placenta doit opposer une certaine barrière au passage de ces éléments, comme il en oppose une aux bacilles acido-résistants, quoique avec moins de rigueur, bien entendu.

Sans trop forcer les analogies, nous pouvons rapprocher les conditions d'infection du fœtus par sa mère des conditions d'expériences réalisées par Sanarelli et Alexandrini. Nous avons vu que ces auteurs, ayant inclus des sacs de collodion, renfermant des cultures virulentes de bacilles de Koch, dans le péritoine de cobayes, ont pu ainsi réaliser des infections beaucoup plus graves et d'évolution plus rapide que ne le font les injections de filtrat. Si l'on admet que ces phénomènes sont bien dus aux seuls éléments filtrables, on ne peut expliquer l'intensité du processus qu'en raison de la diffusion répétée et pour ainsi dire continue de ces éléments à travers la membrane de collodion. De même, si le placenta n'était qu'un filtre passif, le passage des éléments filtrables se ferait d'une façon régulière, étant donnée la longueur de la gestation et les fœtus finiraient par être envahis à doses massives par ces éléments. On constaterait alors un pourcentage d'avortements et de morts de nourrissons par cachexie beaucoup plus important qu'on ne l'observe en réalité. Il est vrai que les expériences de Sanarelli et Alexandrini demandent confirmation. Mais l'hypothèse que nous formulons n'en reste pas moins plausible, surtout si l'on tient compte de l'observation vraiment « privilégiée » de Raimondi. Cet auteur (649) inoculant à des cobayes trente placentas a obtenu deux tuberculoses classiques. Ces deux placentas portaient des lésions avancées en pleine évolution. Cependant les deux enfants séparés de leur mère dès la naissance, et transportés

en un endroit sain, sous surveillance, se sont développés normalement. Ceci prouve que, même imprégnés de lésions tuberculeuses richement bacillifères, le placenta peut ne laisser diffuser tout au plus qu'une infection trop minime pour s'extérioriser.

Les éléments filtrables qui ont passé dans la circulation du fœtus ne produisent certainement pas d'ailleurs, dans la majorité des cas, des lésions appréciables. Etant donné le caractère de labilité que possèdent fréquemment ces éléments, caractère que l'on retrouve sans cesse et à tous les degrés, dans l'étude de leur pouvoir pathogène, on peut penser que les bacilles auxquels ces éléments donnent naissance doivent disparaître souvent, en un temps plus ou moins long, de l'organisme des enfants, sans y laisser de traces notables.

C'est du moins ce que laisse supposer l'observation des nouveau-nés de mères tuberculeuses, isolés de toute contagion dès leur naissance et qui ont dépassé le cap difficile des premiers mois de la vie. D'après les observations de Calmette, de Couvelaire, de Debré et Lelong et d'une manière générale de tous ceux qui se sont occupés de la question, ces enfants se comportent comme des enfants sains. « Pendant les douze à dix-huit premiers mois, l'évolution pondérale est le plus souvent inférieure à la normale. Cette hypotrophie légère et momentanée est liée aux difficultés de l'allaitement artificiel et à l'hypoalimentation qui résulte des troubles digestifs fréquents pendant la première année. Elle cesse après le dix-huitième mois dès que l'alimentation exclusivement lactée a fait place à un régime plus large, plus facile à manier... La résistance aux maladies de l'enfant issu de parents tuberculeux est normale. Cet enfant n'est pas plus souvent malade que les autres; quand il est malade, il ne meurt pas plus souvent... Préservé de la contagion post-natale, il ne devient pas tuberculeux; sa cutiréaction reste indéfiniment négative » (Debré et Lelong).

Pour certains auteurs même, (Sanarelli, 691-694; Stephani Cherbuliez, 766; Vaudremer, 853), ces enfants présenteraient une plus grande résistance que les enfants normaux aux infections tuberculeuses. Le fait ne paraît cependant pas démontré.

III. — Conclusions

La conclusion, qui se dégage de l'ensemble des faits que nous venons de rapporter, est que le passage, à travers le placenta de la femme tuberculeuse, d'éléments filtrables du bacille de Koch est certainement possible.

Cependant, il résulte de l'observation clinique que cette infection par voie placentaire ne produit, le plus souvent, aucune perturbation grave chez les nouveau-nés. Un seul fait semble possible, et même probable : c'est la production par le virus filtrant d'atrophies et d'hypotrophies que l'on observe parfois dans les premiers mois de la vie chez les nourrissons nés de mères tuberculeuses; mais d'autres facteurs peuvent aussi intervenir dans la détermination de ces syndromes : allaitement artificiel, troubles digestifs, élevage en milieu collectif.

En pratique, et c'est toujours là qu'il faut en venir, la découverte des éléments tuberculeux filtrables n'a modifié en rien les moyens de prophylaxie mis en œuvre pour préserver de toute contagion familiale les enfants nés en milieu contaminé. Ces moyens ont conservé toute leur valeur. Ce sont : l'isolement et la vaccination. On pourrait se demander si la présence d'éléments filtrables dans l'organisme des enfants ne serait pas susceptible de les sensibiliser vis-à-vis du B. C. G. Les expériences de Valtis et Saenz (824) et de De Sanctis Monaldi (715), que nous avons déjà rapportées, ont montré que les inoculations de B. C. G. aux animaux infectés avec des filtrats tuberculeux

n'exalte pas la virulence des éléments filtrables. Valtis et Van Deinse (831) ont pu encore constater que l'association, dans une même culture, de B. C. G. et d'éléments filtrables n'a aucune action sur la virulence de ces deux éléments. L'observation journalière montre d'autre part que la vaccination des nouveau-nés de femmes tuberculeuses par le B. C. G. ne présente que des avantages.

La contagion reste en définitive le facteur prépondérant dans la propagation de l'infection tuberculeuse ; et toutes les mesures prophylactiques mises en œuvre pour lutter contre cette propagation sont toujours parfaitement justifiées.

Vue d'ensemble sur les éléments filtrables du virus tuberculeux Leur signification ⁽¹⁾

Toute découverte scientifique a besoin de l'épreuve du temps, pour être appréciée à sa valeur. Celle de « l'homme à la bougie cassée » a connu tour à tour l'indifférence et l'oubli, puis la négation. Aujourd'hui elle a près de vingt-quatre ans. Elle a acquis droit de cité dans le domaine de la connaissance biologique. Nul ne s'aviserait plus de dire qu'elle ne repose que sur des erreurs de technique. Ce sont des erreurs de technique, au contraire, qui exposent à la méconnaissance. Le virus tuberculeux filtrable est une réalité; la découverte de Fontès est un fait aujourd'hui scientifiquement établi.

Il reste cependant à se demander quelle est la valeur de ce fait et ce que signifient les éléments tuberculeux filtrables par rapport au bacille de Koch.

L'opinion généralement admise veut que ces éléments ne représentent qu'une étape du développement du bacille de Koch, auquel on décrit un cycle évolutif, passant par plusieurs phases. A l'une d'entre elles, le virus devient invisible et peut filtrer à travers les pores d'une bougie. Ultérieurement, par une série de transformations, il reprend les caractères du bacille dont il est issu.

(1) Ce chapitre a été écrit en collaboration avec M. le Professeur agrégé E. Aubertin.

Pour étayer cette conception, on s'appuie surtout sur des considérations d'ordre morphologique. L'importance du sujet mérite une étude spéciale. Il touche à une foule de recherches effectuées depuis fort longtemps sur le polymorphisme du bacille tuberculeux.

Dès 1898, Dubard (245) écrivait : « Tous nos efforts ont tendu à montrer que le bacille de la tuberculose est plus malléable que beaucoup ne l'imaginent ».

« C'est un parasite de structure complexe, ajoutent Bezançon et Philibert (89), dont la forme en bâtonnet ne représente qu'un des stades d'évolution, peut-être éphémère et qui possède une structure déjà fort élevée ».

Le terme de « bacille tuberculeux » est apparu, en effet, très tôt, comme beaucoup trop étroit et on doit lui substituer celui de « virus tuberculeux », pour englober les diverses formes sous lesquelles peut se présenter l'agent de l'infection tuberculeuse. Ces formes sont déjà nombreuses et il est probable que toutes ne nous sont pas encore connues. « Quand on l'envisage au point de vue microbiologique, écrit Fontès (324, p. 30), le virus tuberculeux varie, dans sa forme, depuis un simple granule isolé, jusqu'à l'aspect de petites chaînes de granules, inclus ou non dans un filament ténu, de grumeaux granulaires, de formes diplococciques, de formes filamenteuses mycéliennes, de bâtonnets courts ou longs, ramifiés ou non, de formes Gram positives, Gram négatives, acido-résistantes ou non ».

Ce serait dépasser notre sujet que de nous étendre longuement sur ces différentes variétés. Disons seulement que l'acido-résistance et la forme bacillaire, considérées d'abord comme les principaux caractères du virus tuberculeux, se sont révélées par la suite comme des propriétés très relatives et n'appartenant qu'à une des formes de ce virus : Arloing et Dufourt (8-12-33), Auclair (66), Bezançon et Philibert (87), Courmont et Gardère (204), Dubard (245), Fejgin (271), Ferran (276-277), Karwacki (402 et sq.), Lovisato (450), Maher (463), Reenstierna (656), Schneider (732), Sweany (780-783), Vaudremer (843 et sq.)...

La forme granulaire du bacille de Koch a été la manifestation la plus étudiée du polymorphisme de ce germe. Elle nous intéresse particulièrement, car quelques auteurs ont voulu l'identifier avec la forme filtrable.

De nombreuses formes granulaires ont été décrites (Babès, Much, Mircoli, Schrön, Vaudremer), les unes libres, les autres incluses dans la substance bacillaire, les unes acido-résistantes (corpuscules métachromatiques de Babès, granulations pseudo-méningococciques de Vaudremer), les autres gramophiles (granulations de Much).

Bezançon et Philibert (94) considèrent cependant que ces différentes granulations sont identiques : « Nous mettons en doute l'existence de granulations se colorant exclusivement par le Gram, non acido-résistantes ; pour nous, toute granulation bacillaire est chromophile, plus avide de couleur que le corps du bacille, pouvant prendre le violet, mais toujours, en même temps, acido-résistante, si on emploie la technique de Ehrlich-Ziehl ».

Ces granulations ne proviendraient pas d'une lyse du bacille de Koch (Bezançon et Philibert, 94 ; Kirchenstein, 416), quoi qu'elles aient reçu cette interprétation de quelques auteurs (Aronson, Borghesi, Gaffi, Mircoli, Roman). Elles sont considérées, par beaucoup, comme des spores (Klein, Metchnikoff, Nocard et Roux), par d'autres auteurs, comme des noyaux ou des formations nucléaires (Feinberg, Kirchenstein, Montanari, Nakanischi).

En partant de cultures en bouillon de pommes de terre sans glycérine, Vaudremer (855 *bis*), bien avant de connaître l'existence des formes filtrables du virus tuberculeux, avait pu suivre « le bacille de Koch, depuis la forme acido-résistante, sous laquelle il étaitensemencé, jusqu'à la forme granulaire, sous laquelle on le retrouvait. Entre les points de départ et d'arrivée », Vaudremer « a vu le bacille passer par une série de mutations qui le faisaient ressembler aux bactéries des légumineuses, et enfin à la forme granulaire isolée. Parmi ces granules de dimensions

différentes, il en était de si fins, qu'ils faisaient penser à des formes filtrantes ». Ce fut l'idée qui amena cet auteur à filtrer ces cultures. Dans les filtrats, mis à l'étuve, il vit réapparaître des formes granulaires, puis bacillaires granuleuses, dont aucune n'était acido-résistante. Inoculés aux animaux, les filtrats déterminèrent parfois l'apparition de ganglions caséeux, qui, ensemencés sur milieu de Pétroff ou sur pommes de terre glycerinées, « donnaient naissance à des cultures discrètes formées de granules isolés ou en chaînettes à trois ou quatre éléments. Libres ou en chaînettes, les granules avaient la forme de méningocoques, et étaient acido-résistants ».

Ces observations amenèrent Vaudremer à admettre que les éléments filtrables du bacille de Koch devaient être constitués par les granules extrêmement fins observés parfois dans les préparations.

Fontès (324) considère également « chacune des granulations comme un élément vivant indépendant, qui correspond à l'unité organisatrice, reproductive et infectieuse du virus » (p. 6). « En suivant de près le développement de cultures homogènes, j'ai pu constater que de la granulation, naissaient d'autres granulations, qui, à leur tour, se constituaient comme centre de reproduction. Reliées entre elles par des filaments très ténus, elles constituaient des grumeaux granuleux. La culture se développant, ceux-ci donnaient naissance à des bâtonnets, lesquels, par production de substances cireuses et grasses, formant sédiment sur les filaments, se séparaient par rupture des traits d'union, par un véritable clivage. Dans les bâtonnets ainsi formés, on pouvait observer la correspondance absolue des granulations, en parallélisme dans les corps bacillaires, ou leur présence au point d'origine de l'organisation des formes ramifiées » (p. 10).

Ainsi, d'après Fontès, le virus tuberculeux subirait un cycle évolutif, dont le point de départ serait la granulation et l'aboutissant le bacille acido-résistant. Ces granu-

lations ne sont pas toujours visibles ; dans ce cycle évolutif, « il se passe une phase ultramicroscopique que ne révèlent pas les méthodes actuelles d'investigation. L'observation de cette phase dans un champ obscur ne peut être réalisée... Dans une phase plus avancée, l'expérimentation m'a montré, au moyen de préparations colorées, qui confirmaient l'observation de préparations sans fixation, l'existence de zones de cultures où des éléments morphologiques s'organisaient au sein de la substance finement pulvérulente, mais déjà susceptibles d'être reconnus par la technique usuelle » (p. 16).

Pla y Armengol (57) décrit également un cycle évolutif analogue à celui de Fontès et partant des éléments granulaires du bacille de Koch. Il distingue ainsi : 1° des formes d'attaque, comprenant les bactéries d'attaque de Pla, les formes filtrables, les formes granuleuses, non acido-résistantes, toxigènes mais non tuberculigènes ; 2° des formes de transition, qui correspondent aux formes jeunes, non acido-résistantes dans les cultures, aux granulations de Much, aux granulations intercellulaires des caséums de Pla, à quelques-unes des formes décrites par Ferran et Vaudremer ; 3° des formes de résistance, bacilles de Koch normaux, qui représenteraient, pour l'auteur, une modalité de la spore du virus tuberculeux.

De Almeida-Magalhaes (219) pense également que les éléments filtrables sont les formes initiales d'où naissent les microcoques de Pla, qui représentent la phase végétative du virus tuberculeux, et se montrent sous formes de cocci isolés, de diplo ou de streptocoques. Ces microcoques, en se développant, donneraient le bacille de Koch sous sa forme classique.

Velez (858), reprenant la théorie de Ferran et de Ravetlat-Pla, sur les changements de formes du virus tuberculeux, considère qu'il existe, à partir des éléments filtrables, des formes progressives, des formes adultes et des formes régressives. Au point de départ du cycle évolutif, il place

Les protobactéries constituées essentiellement par les formes filtrables, formes d'attaque de Ravetllat-Pla. Celles-ci, au cours du cycle ascendant, donnent naissance au méso-virus : bactéries intermédiaires de Ravetllat-Pla, formes α et β de Ferran (c'est-à-dire non acido-résistantes analogues au bactérium coli). Du mésovirus dérive le normovirus, ou bacille de Koch, acido-alcool-résistant, bacille γ de Ferran, forme de résistance de Pla. Enfin au point culminant de l'évolution se trouve le métavirus représenté par les formes géantes de Metchnikoff, les hyphomycètes de Citrino et Kindelin, les éléments radiés de Babès et Levaditi, les actinophites de Magroux, le mycobactérium de Lehman et Neuman, etc... Par segmentation, ces formes filamenteuses donneraient des formes régressives, inconnues pour le moment. Enfin, entre ces dernières et les formes filtrables, Velez place des bactéries intermédiaires, comprenant les formes bacillaires non acido-résistantes des vieilles cultures et les formes granuleuses de Borghesi, de Koch et de Much, etc.

Ainsi, d'après les conceptions de Vaudremer, de Fontès, de Pla y Armengol, de Almeida-Magalhaes, de Velez, les éléments filtrables du virus tuberculeux se confondraient avec les formes granulaires de ce virus, dont ils seraient issus.

D'autres recherches cependant semblent faire naître plus simplement le virus filtrable d'une sorte de dissolution du bacille tout entier en fines particules susceptibles de passer à travers les filtres. C'est ainsi que M. Kahn (397-398), à l'aide du micromanipulateur de Chambers, a mis au point une technique qui lui a permis de suivre, sous le microscope, pendant plusieurs semaines, le développement d'un seul bacille ou de petits groupes de deux à six bacilles. Kahn a pu voir ainsi le bacille de Koch évoluer de la façon suivante : 1° segmentation du bâtonnet en très petits éléments ovoïdes; 2° division de ces éléments en formes diplococciques; 3° groupement et réduction de ces formes

en une masse de fines particules qui donnent naissance ensuite à de petits bâtonnets ; 4° ultérieurement développement de ces petits bâtonnets en bacilles typiques. A partir du moment où les éléments commencent à se résoudre en fine poussière, et à s'agglutiner, jusqu'au stade, inclus, où se forment les bâtonnets jeunes, l'acido-résistance fait défaut.

Les différentes formes, décrites par Kahn, ont été observées par Stempa (765) dans du matériel pathologique.

Dans tous ces cas, les auteurs admirent que les éléments filtrables correspondent à de fines particules, voisines de la limite de la visibilité, qui prennent ainsi naissance au cours du développement des bacilles de Koch, par pulvérisation de ceux-ci.

Plus récemment cependant, M. et Mme Hollande (1) ont identifié les éléments filtrables du virus tuberculeux avec des formations qu'ils appellent les *rénitocytes*. Grâce à une technique spéciale, ils ont pu déceler, dans le protoplasma des bactéries adultes, la présence de tout petits corpuscules, les *nucléosomes*, qui seraient de véritables noyaux. Au moment de la régénération, le nucléosome se diviserait, cependant que le protoplasma se rarifierait. Puis l'un des nucléosomes se dirigerait vers le pôle le plus rapproché de la bactérie, entraînant avec lui un peu de métachromatine cyanophile, destinée à l'entourer et à engendrer ensuite un protoplasma différencié, protégé par une membrane hyper-acido-résistante. Cette formation nouvelle, susceptible de se détacher de la bactérie qui lui a donné naissance, serait ce que M. et Mme Hollande appellent un *rénitocyte* et ce *rénitocyte* serait à la fois la forme de résistance et la forme filtrable du bacille tuberculeux. Des *rénitocytes* analogues ont pu d'ailleurs être vus, par les mêmes auteurs chez d'autres bactéries.

(1) A. Ch. et Mme G. Hollande : Etude cytologique de quelques microbes pathogènes à l'homme. Leur cycle écolutif. Arch. de Zoologie expérimentale et générale. T. LXXII, p. 6.

Ainsi, dans toute une série de travaux, on a essayé d'étudier morphologiquement le mécanisme par lequel les éléments filtrables prennent naissance à partir des formes bacillaires évoluées. Les diverses formations qui ont pu être observées au cours des recherches effectuées sur le polymorphisme si varié du virus tuberculeux ont été, à cet égard, interprétées de façon diverses. De l'ensemble de ces travaux ne se dégage pas moins cette impression que les formes filtrables du virus tuberculeux sont considérées très généralement comme un stade intermédiaire du développement du bacille de Koch, qui, pour se reproduire, se transforme d'abord en des éléments si petits qu'ils peuvent traverser les pores d'une bougie et même, si l'on en croit Sanarelli et Alexandrini, ceux d'un ultrafiltre, puis recupère ensuite progressivement la forme bacillaire adulte, en passant par des stades granulaires intermédiaires.

*
**

Il est certain que les éléments filtrables du virus tuberculeux sont susceptibles de redonner naissance à des formations bacillaires, morphologiquement semblables à celles dont ils sont issus. Mais il ne s'ensuit pas que le virus tuberculeux doit fatalement passer par un stade de virus filtrable pour se reproduire. Nous ne nions pas l'existence de toutes les formations que la sagacité des bactériologistes a réussi à mettre en évidence dans les études d'histobactériologie si poussées que nous avons relatées ci-dessus. Mais qui nous prouve que ces formations sont susceptibles de traverser les filtres ? Qu'est-ce qui démontre surtout que le virus tuberculeux est obligé de passer par des éléments si petits qu'ils peuvent fuser à travers les pores des bougies ? Que des formations de cet ordre puissent naître au cours des diverses phases du développement du bacille de Koch, voilà qui n'est pas douteux. Qu'elles représentent un stade obligatoire de ce développement, voilà qui n'est pas démontré. Ceci, pour deux raisons.

La première c'est qu'il n'est pas toujours possible de déceler des éléments filtrables au cours de la multiplication des bacilles tuberculeux. Nous ne tenons pas compte, bien entendu, des résultats négatifs de certains auteurs. Mais lorsqu'on voit des bactériologistes rompus à la recherche de ces éléments, comme Arloing et Thévenot (49), échouer régulièrement dans des tentatives d'isolement multiples et variées, effectuées à partir de certaines souches de bacilles tuberculeux isolées par eux, on est bien obligé de convenir que toutes les souches de bacilles de Koch ne donnent pas, au moins régulièrement, des formes filtrables. Ceci cependant ne les empêche pas de se reproduire.

Personnellement, nous avons isolé de crachats une souche de bacilles de Koch, qui, bien que régulièrement entretenue sur pommes de terre glycerinées et sur milieu de Sauton, ne nous a pas permis de préparer des filtrats actifs pendant près d'un an, malgré de nombreuses tentatives. Au bout de ce temps, en employant cependant toujours la même technique, nous avons obtenu facilement, et à toute recherche, des filtrats infectants pour le cobaye. D'ailleurs tout le monde n'est-il pas d'accord pour dire que, même à partir des cultures, il y a un moment favorable à l'isolement des éléments filtrables ? Or ce moment est généralement postérieur à l'apparition d'un voile, formé pourtant de bacilles acido-résistants authentiques et parfaitement évolués.

Mais, à notre avis, l'argument le plus important qui prouve que les éléments filtrables du virus tuberculeux ne représentent pas simplement un stade évolutif obligatoire du développement de ce virus, est celui que nous avons longuement développé, au cours de notre étude du pouvoir pathogène des éléments filtrables.

Si le virus filtrable ne correspondait qu'à un stade évolutif de la régénération du bacille de Koch, il devrait, en fin d'évolution, récupérer non seulement les caractères morphologiques, mais aussi les propriétés biologiques et patho

gènes des germes dont il est issu. Or certains auteurs ont bien signalé la possibilité d'une récupération du pouvoir tuberculigène par les éléments filtrables transmis en série chez l'animal, mais cette récupération est loin d'être constante.

Si on effectue, comme nous l'avons fait, d'une manière longuement répétée, des passages successifs et suffisamment précoces d'infections à virus tuberculeux filtrables, de ganglion à ganglion, chez le cobaye, ce qui réalise des conditions optima de culture *in vivo* de ce virus, on observe toute une gamme de virulences, qui ne ressemblent que rarement à celle des souches de bacilles de Koch ayant fourni les filtrats, quel que soit d'ailleurs le pouvoir pathogène de ces souches.

Tantôt l'infection, loin de s'exalter, avorte et s'éteint au bout de quelques passages. Tantôt elle se transmet toujours sur le même type, produisant des formes ganglionnaires latentes, avec, de temps à autre, des formes cachectisantes. Tantôt on voit apparaître, à certains passages, des lésions rappelant les lésions tuberculeuses, mais elles restent souvent discrètes, se traduisant par un peu de caséum ou quelques nodules tuberculeux sur les organes. Elles sont susceptibles de se résorber spontanément, sans laisser aucune trace. Elles ne sont pas régulièrement transmissibles en série. Elles ne s'accompagnent pas toujours de sensibilité allergique à la tuberculine. Elles sont ordinairement pauvres en bacilles. Tantôt enfin il se produit plus ou moins rapidement des tuberculoses d'allure classique, parfois même avec chancre d'inoculation et adénopathies satellites.

On pourrait penser qu'une telle différence, dans la virulence des filtrats, tient à leur plus ou moins grande richesse en éléments filtrables. Mais on peut réaliser des cultures à partir notamment des organes d'animaux inoculés avec des filtrats et injecter ainsi, à grandes doses, les bacilles acido-résistants ainsi obtenus. Or les résultats ne varient guère. Tantôt les cultures elles-mêmes sont dénuées de tout pou-

voir pathogène. Tantôt elles déterminent, sans lésions tuberculeuses, des phénomènes toxiques qui ne ressemblent nullement à ce que donnent les cultures de bacilles tuberculeux générateurs. Tantôt elles provoquent la formation de lésions nodulaires ; mais celles-ci se résorbent avec le temps. Tantôt enfin elles reproduisent, avec une approximation plus ou moins grande, les lésions classiques des souches originelles.

Ces faits nous amènent à penser que les éléments filtrables du virus tuberculeux ne représentent pas un stade évolutif obligatoire du développement du bacille tuberculeux ; mais constituent plutôt des races aberrantes, naissant parfois au cours de la multiplication des bacilles, sous l'influence de facteurs spéciaux, d'ailleurs indéterminés. Dans certains cas ces races peuvent récupérer les caractères de celles dont elles sont issues, pourvu que leur condition de développement se trouvent favorables. Plus souvent, même sous cette réserve, elles restent amoindries dans leur vitalité et dans leur virulence, sinon dans leur morphogénèse, et ne sont en somme que des races abâtardies.

*
**

On comprend, étant donnée cette conception, avec quelle réserve nous avons accueilli les théories un peu prématurées qui ont voulu calquer les phases évolutives de l'infection bacillaire, chez l'homme, sur les phases évolutives présumées du virus tuberculeux. Que le virus filtrable puisse naître au sein des lésions tuberculeuses, cela ne saurait faire aucun doute ; qu'il puisse même essaimer seul à distance dans les humeurs et les exsudats, c'est encore un fait très possible. Mais il paraît difficile, dans l'état actuel de la Science, de lui attribuer exclusivement tels processus plutôt que tels autres, surtout sous le prétexte que certains d'entre eux se présentent habituellement comme des phénomènes fluxionnaires et passagers, avant-coureurs d'infections chroniques plus évoluées.

De même il est incontestable que les éléments filtrables du virus tuberculeux peuvent se transmettre héréditairement par voie transplacentaire ; mais il paraît bien difficile encore actuellement d'apprécier la valeur du danger que courent ainsi les nouveau-nés issus de mères tuberculeuses.

Le rôle joué par les éléments filtrables du virus tuberculeux en pathologie humaine et animale est actuellement à l'étude, aussi bien en ce qui concerne la part que ces éléments prennent dans la contagion et la propagation de l'infection, qu'en ce qui concerne l'action pathogène qu'ils exercent. Ce rôle n'est d'ailleurs pas aisé à déterminer, parce qu'en dehors des difficultés de mise en évidence du virus filtrable, on se heurte, le plus souvent, à l'association fréquente de celui-ci avec les bacilles tuberculeux dont il est issu. Ce n'est que par une technique rigoureuse, dont nous avons précisé les conditions et grâce à de patientes et laborieuses recherches, que des connaissances nouvelles pourront être acquises sur ce sujet.

Conclusions

I. — L'existence d'éléments filtrables, émanant du bacille tuberculeux, est actuellement démontrée d'une manière certaine. Les résultats négatifs obtenus par certains auteurs, dans la recherche de ces éléments, s'expliquent par des vices de technique.

II. — Les éléments tuberculeux filtrables ont été décelés dans les divers produits pathologiques tuberculeux, ainsi que dans les cultures de bacilles de Koch humains, bovins, aviaires. D'une manière générale, presque tous les bacilles acido-résistants peuvent en produire également.

III. — La mise en évidence des éléments filtrables du virus tuberculeux a pu être réalisée, dans quelques cas, par culture des filtrats. Mais c'est surtout par inoculation à l'animal que l'on peut arriver à déceler les bacilles acido-résistants qui émanent de ce virus. On peut également obtenir des cultures, d'une manière relativement aisée, par la méthode de Lœwenstein, à partir des organes de cobayes inoculés avec les filtrats.

IV. — Il est démontré qu'après être passé par une phase invisible, le virus filtrable peut récupérer une forme bacillaire acido-alcoololo-résistante. Il passe au préalable par un état granulaire.

V. — Inoculés au cobaye, les filtrats tuberculeux déterminent ordinairement une infection latente, le plus sou-

vent avec une légère hypertrophie des ganglions dans lesquels on peut déceler quelques rares bacilles acido-résistants. Parfois se produit une cachexie mortelle en quelques semaines. Plus exceptionnellement, on trouve à l'autopsie quelques nodules tuberculeux discrets.

VI. — Par passages en série d'animal à animal, dans le but de modifier la virulence initiale des éléments filtrables, on obtient des résultats variables. Tantôt, au lieu de s'exalter l'infection s'éteint. Tantôt la virulence ne se modifie pas. Tantôt il se produit, à certains passages, des ébauches de récupération du pouvoir nosogène ; mais les lésions caséuses ou nodulaires observées peuvent régresser spontanément. Elles ne sont pas toujours régulièrement transmissibles. Elles sont, en général, pauvres en bacilles. L'examen histologique montre, à leur niveau, un processus de sclérose marqué. Tantôt enfin, plus ou moins rapidement, la virulence des éléments filtrables s'exalte et on voit survenir des tuberculoses classiques, réinoculables en série.

VII. — L'étude du pouvoir pathogène des cultures, obtenues à partir des filtrats ou des organes d'animaux inoculés avec ces filtrats, permet de retrouver la même gamme de virulence.

VIII. — On admet généralement que les éléments filtrables du virus tuberculeux représentent une phase du cycle évolutif de ce virus. Mais toutes les souches de bacille de Koch ne produisent pas d'éléments filtrables ; ces éléments ne récupèrent pas le plus souvent la virulence des germes générateurs. Il semble donc qu'ils constituent plutôt des races aberrantes, prenant naissance dans certaines conditions spéciales, qu'il est d'ailleurs encore impossible de préciser.

IX. — L'allergie produite par les éléments tuberculeux filtrables paraît inconstante, fugace, d'apparition tardive

parfois. Elle demande à être recherchée avec des doses importantes de tuberculine.

X. — Les éléments filtrables du virus tuberculeux ne semblent pas conférer aux animaux une immunité appréciable vis-à-vis de ce virus. Inoculés à des cobayes déjà tuberculisés, ils ne modifient pas non plus l'évolution de la maladie.

XI. — L'apparition d'une infection ganglionnaire latente, avec présence de bacilles acido-résistants dans les ganglions, chez les animaux inoculés avec des produits pathologiques, peut faire penser à l'existence de virus tuberculeux filtrable dans ces produits. Cependant la filtration préalable de ces derniers est nécessaire pour permettre de dire que l'infection expérimentale ainsi réalisée relève bien du virus filtrable. Pour affirmer que celui-ci est seul en présence, il faut également inoculer parallèlement les produits pathologiques filtrés et non filtrés, et obtenir, dans les deux cas, les mêmes résultats.

XII. — L'existence d'éléments filtrables dans un exsudat pathologique ne signifie pas que ces éléments soient responsables de la maladie en cause. Ils peuvent émaner de bacilles retenus dans les tissus. Ils peuvent aussi se trouver dans une lésion ou un exsudat, à titre de virus de sortie.

XIII. — Toute conclusion sur le rôle joué par les éléments tuberculeux filtrables en pathologie humaine est actuellement prématurée. Il semble seulement que ces éléments puissent être décelés dans des cas où la preuve bactériologique de la tuberculose, pourtant certaine, n'est pas toujours aisée à obtenir en clinique, par les procédés usuels (tuberculoses inflammatoires, tuberculoses fermées). Mais il ne suit pas de là qu'ils sont les seuls responsables de ces affections.

XIV. — Le rôle joué par le virus filtrable tuberculeux dans la contagion interhumaine est encore à l'étude. Au-

cune donnée précise n'est actuellement acquise sur ce sujet.

XV. — Les éléments filtrables du virus tuberculeux peuvent traverser le placenta chez la femme et chez les animaux. Il est possible que l'infection transplacentaire ainsi réalisée puisse rendre compte des cas de « morts inexpliquées », signalées par Couvelaire chez les nouveau-nés de mères tuberculeuses. Mais la notion d'une infection héréditaire à virus filtrable ne semble pas modifier beaucoup les notions actuelles sur le mode de propagation de l'infection tuberculeuse chez l'homme, puisque les nouveau-nés, séparés de leur mère dès la naissance, se développent le plus souvent comme des enfants sains soumis aux mêmes conditions d'élevage. La possibilité d'une infection transplacentaire à virus filtrable ne contrindique pas, en tous cas, la vaccination par le B. C. G., dès la naissance.

Vu : *Le Doyen,*
C. SIGALAS.

VU, BON A IMPRIMER :
Le Président,
G. DUBREUIL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 21 novembre 1932.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

Bibliographie

1. AJELLO (L.). — La questione de la trasmissione transplacentare del ultravirus tubercolare e considerazione sui presenti rapporti colla patogenesi di alcuni quadri morbosi della tubercolosi. *Riv. di pat. e clin. d. Tub.*, F. III, 173, 1929.
2. ALIQUO MAZZEI (A.). — Ricerche sperimentale sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Atti. Acad. Fisiocritici Siena*, 3, 199-246, 1928.
3. ALSTON (J. M.). — Question of filtrability of tubercle bacillus. *Edinburgh Med. J.*, XXXV, 116, 1928.
4. ARANCIO. — Conceptions modernes sur le bacille tuberculeux. *Med. Nuova*, XXI, 307, 1930.
5. ARBELA (D'). — Linfogranuloma maligno e tubercolosi. *Riv. di Clin. Med.*, XXX, 1046 et 1085, 1929.
6. ARLOING. — C. R. Ac. Sciences, 9 mai 1898.
7. ARLOING et COURMONT. — *Congrès Int. de Méd. Paris*, p. 178, 1900.
8. ARLOING (F.) et DUFOURT (A.). — Obtention de formes mycéliennes du bacille tuberculeux. *Lyon Médical*, CXXXVI, 443, 1925.
9. ARLOING (G.), DUFOURT et MALARTRE. — Les formes filtrantes du bacille de Koch et le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Lyon Médical*, CXXXI, 444, 1925.
10. ARLOING (F.) et DUFOURT (A.). — Contribution à l'étude des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIII, 165, 1925.
11. ARLOING (F.) et MALARTRE. — Aspect des coupes de culture de bacille tuberculeux sur pomme de terre. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIII, 225, 1925.

12. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Le polymorphisme du bacille tuberculeux ; formes mycéliennes ramifiées. *Rev. de la Tub.*, 517, 1925.
13. id. Transmission du virus tuberculeux par voie transplacentaire chez la femelle de cobaye tuberculisée avec un filtrat de produit tuberculeux humain. *C. R. Ac. Sciences*, CLXXXI, 827, 1925.
14. ARLOING (F.), DUFOURT et MALARTRE. — Caractères anatomiques et cliniques de la tuberculose expérimentale du cobaye provoquée par l'inoculation des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIV, 1, 46, 1926.
15. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Recherches expérimentales sur le virus tuberculeux filtrant et son passage à travers le placenta. *Bull. Ac. Médecine*, XCV, 163, 1926.
16. id. Rôle présumé du virus tuberculeux filtrant dans la pathogénie de certaines hypotrophies et atrophies des nourrissons nés de mères tuberculeuses. *Bull. Ac. Médecin*, XCV, 318, 1926.
17. id. A propos du virus tuberculeux filtrant et du problème de l'hérédité tuberculeuse. *Bull. Ac. Médecine*, XCV, 416, 1926.
18. id. Intradermo-réaction à la tuberculine chez le cobaye infecté avec le virus tuberculeux filtrant. *C. R. Soc. de Biol.*, XCV, 35, 1363, 1926.
19. id. Sur la variabilité de la virulence et des effets pathogènes du virus tuberculeux filtrant. Ses conséquences dans le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Bull. Ac. Médecine*, XCVI, 301, 1926.
20. id. Inoculation aux coabyes nouveau-nés de virus filtrant tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCV, 36, 1414, 1926.
21. ARLOING (F.), DUFOURT et MALARTRE. — Formes anatomiques de l'infection expérimentale par le virus tuberculeux filtrant. *Ann. Anat. normale et path.*, III, 9, 1926.
22. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Tuberculose et hérédité ; passage expérimental du virus filtrant tuberculeux de la mère au fœtus. *Lyon Médical*, CXXXVII, 169, 1926.

23. id. Le nouvel aspect de l'hérédité tuberculeuse ; recherches personnelles. *Lyon Médical*, CXXXVIII, 731, 1926.
24. ARLOING (F.), DUFOURT et MALARTRE. — Etudes sur les variations morphologiques et pathogènes du bacille de la tuberculose ; de la forme bacillaire à la forme filtrante ; de la tuberculose nodulaire à la bacillisation transplacentaire. *Paris Médical*, LIX, 22-29, 1926.
25. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Etudes sur les formes invisibles et filtrantes du bacille tuberculeux. *Journal de Microbiol.*, III, 137, 1926.
26. id. Le virus tuberculeux filtrant et les acquisitions nouvelles sur l'hérédité de la tuberculose. *Presse Médicale*, XXXV, 17-19, 1927.
27. — Temps de conservation du virus tuberculeux filtrant dans les produits pathologiques. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVI, 7, 453, 1927.
28. ARLOING (F.). — Le virus tuberculeux filtrant et la question de l'hérédité tuberculeuse. *Bruxelles Médical*, VII, 1175, 1927.
29. ARLOING (F.) et DUFOURT. — De l'infection tuberculeuse expérimentale à l'infection par le virus tuberculeux filtrant. *Arch. Méd. et Pharm. milit.*, LXXXVII, 486, 1927.
30. ARLOING (F.), THEVENOT, DUFOURT et MALARTRE. — Résistance conférée au cobaye par le virus filtrant tuberculeux vis-à-vis de l'infection tuberculeuse expérimentale mortelle. *Bull. Ac. Médecine*, 208, oct. 1927.
31. id. *Presse Médicale*, 83, 1927.
32. ARLOING (F.). — Studi sperimentali e clinici sulla infezione da virus filtrabile. *Riv. di Pat. et clin. d. Tub.*, XI, 481, 1927.
33. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Variations morphologiques du virus tuberculeux ; données qui s'en dégagent. *J. de Méd. de Paris*, déc. 1927.
34. ARLOING (F.). — Studi sperimentale e critici sulla infezione con il virus filtrabile tubercolare. *Riforma medica*, XLIII, 1161, 1927.

35. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Sur la durée de la période antéallergique à la tuberculine chez les cobayes injectés de filtrats tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVIII, 9, 685, 1928.
36. ARLOING (F.) et THÉVENOT. — Résistance à l'égard de l'infection tuberculeuse expérimentale du cobaye conférée par un virus filtrant tuberc. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 20, 136, 1928.
37. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Relations de virulence entre les virus tuberculeux filtrables et les souches bacillaires dont ils sont issus. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 1736, 1928.
38. id. Cutiréactions aux filtrats tuberculeux dans diverses formes de la tuberculose humaine de l'adulte. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 1738, 1928.
39. id. Essai sur l'hérédité du virus tuberculeux filtrant. *Presse Médicale*, XXXVI, 48, 753, 1928.
40. id. De l'infection tuberculeuse expérimentale à l'infection par virus filtrant tuberculeux. *Concours Médical*, 2 sept. 1928.
41. ARLOING (F.). — Le virus filtrant tuberculeux et la question de l'hérédité tuberculeuse. *Ann. de Méd. Vétérinaire*, LXXIII, 4, 145, 1928.
42. ARLOING (F.), DUFOURT et MALARTRE. — El virus filtrante tuberculoso. *Tuberculosi*, III, 315, 1928.
43. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Démonstration expérimentale de l'hérédité du virus tuberculeux filtrant. *Le Scalpel*, 1086, 1928.
44. id. Infection expérimentale du cobaye nouveau-né par ingestion de filtrat de culture de B. K. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 1031, 1929.
45. ARLOING (F.), FAVRE (M.), JOSSEMERAND (A.) et CHARACHON (J.). — Modifications histologiques des ganglions lymphatiques du cobaye inoculé avec des éléments tuberculeux filtrants. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 1033, 1929.
46. ARLOING (F.) et THEVENOT. — Contribution à l'étude du virus tuberculeux filtrable sur la marche de la tuberculose expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 1203, 1929.

47. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Recherches sur le pouvoir infectant des filtrats de tuberculose aviaire employés en injections sous-cutanées et en ingestion chez le pigeon et la poule. *C. R. Soc. de Biol.*, CI, 455, 1929.
48. ARLOING (F.), DUFOURT et DECHAUME. — Tuberculose scléreuse par injection de bacilles virulents chez le cobaye inoculé préalablement avec l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CI, 23, 811, 1929.
49. ARLOING (F.) et THEVENOT. — Etude expérimentale d'un bacille tuberculeux humain au point de vue de la présence dans ses cultures d'éléments tuberculeux filtrables. *C. R. Soc. de Biol.*, CII, 33, 769, 1929.
50. ARLOING (F.), DUFOURT et DECHAUME. — Influence sclérosante des injections prémonitoires de filtrats tuberculeux sur la tuberculose du cobaye. *Rev. de la Tub.*, I, 33, 1930.
51. ARLOING (F.) et DUFOURT. — Présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang d'enfants atteints de typhobacillose avec ou sans érythème noueux. *Bull. Ac. Médecine*, 351, 8 avril 1930.
52. ARLOING (F.), MOURIQUAND, DUFOURT et Mlle SCHÖEN. — Injection d'ultravirus tuberculeux chez des cobayes soumis à un régime carencé en vitamine C. *C. R. Soc. de Biol.*, CV, 33, 643, 1930.
53. ARLOING (F.). — Le virus tuberculeux filtrable. *Rev. de Path. comparée*, 424, 31, 1932.
54. id. Sur le virus tuberculeux filtrable. *Rev. Belge des Sc. Méd.*, III, 494, 1931.
55. ARMENGOL Y PLA. — *Clinica y laborat.*, 1924.
56. id. Contribution à l'étude de l'hérédité de la tuberculose. *Bruxelles Méd.*, 8, 475, 1928.
57. id. *Bruxelles Méd.*, X, 26, 16, 1930.
58. ARMENGOL Y PLA, GRATACOS, MASSANELLA et SABATE. — Sur la filtration du virus de la tuberculose. *Rev. Hig. y San. Pu.*, XX, 220, 1930.
59. ARMENGOL Y PLA. — Die verschiedenen formen des tuberkulose erregers. *Beitr. Z. Klin. der Tbk*, LXXVII, 1-47, 1931.
60. ARNOUS (H. L.). — Bronfenbrenner. *Balt. Williams*, 1928.

61. AUBERTIN (E.). — Etude sur la virulence du virus filtrant tuberculeux transmis par passage de ganglion à ganglion chez le cobaye. *Rev. Belge des Sc. Méd.*, III, 4, 1931.
62. AUBERTIN (E.) et REYNES (V.). — Sur la mise en évidence par inoculation dans les ganglions lymphatiques du cobaye du virus filtrant tuberculeux provenant de crachats bacillifères. *C. R. Soc. de Biol.*, CVI, 12, 1161, 1931.
63. id. Lésions tuberculeuses produites par le virus filtrant provenant de crachats bacillifères et transmis de ganglion à ganglion chez le cobaye. L'ultravirus récupère-t-il un pouvoir pathogène analogue à celui du B. K. ordinaire ? *C. R. Soc. de Biol.*, CVI, 12, 1163, 1931.
64. id. Sur la mise en évidence du pouvoir caséogène de l'ultravirus tuberculeux par transmission intraganglionnaire chez le cobaye. Forme caséuse abortive produite par l'ultravirus. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 17, 350, 1931.
65. id. Résultats d'ensemble de plusieurs séries de recherches sur le pouvoir pathogène de l'ultravirus tuberculeux transmis de ganglion à ganglion chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 17, 354, 1931.
66. AUCLAIR. — *Arch. Int. Méd. et Anat. Path.*, XV, 469, 1903.
67. AZZI. — *Boll. Sez. Ital. Soc. Int. Microb.*, mars 1929.
68. BABES. — Les corpuscules métachromatiques des bacilles acido-résistants. *C. R. Soc. de Biol.*, LXVIII, 315, 1910.
69. BACIALLI. — Sulla trasmissione attraverso la placenta del virus tubercolare filtrabile. *Riv. Ital. Ginecologia*, IX, 369, 1929.
70. BACIGALUPO et ARIDEO COSTA. — Filtrabilité du virus tuberculeux. *Semana medica*, II, 1736, 1928.
71. BALBI (E.). — Sulla presenza di forme filtranti del bacillo di Koch nei processi tubercolari della cute. *Atti d. Soc. Med. Cir. di Padova*, 8 mars 1927.
72. BALDE (H.). — Etude des rapports entre la maladie de Hodgkin et la tuberculose. *Thèse*, Paris, mars 1932.

73. BALOZET (L.). — Le B. C. G. a-t-il des éléments filtrables ?
C. R. Soc. de Biol., CVII, 21, 762, 1931.
74. BARANSKI (R.) et KOLAGO (J.). — Versuche ueber ein
filtrierbare virus in liquor bei Lungen Tubercu-
lose. *Pedjiatria Polska*, VII, 7, 602, 1927.
75. BARBIER (H.). — Nouveaux faits en faveur de l'hérédité
de la tuberculose. *J. de Méd. de Paris*, 9, 177, 1929.
76. BARLARO (P.-M.). — Sobre el virus filtrable tuberculoso.
Prensa Med. Argentina, 15, 600, 1927.
77. id. *Prensa Med. Argentina*, 14, 1181, 1928.
78. BAZZIGALUPO. — Conceptions modernes sur l'ultravirus
tuberculeux et l'infection transplacentaire. *Gaz.
Intern. Med. e Cir.*, 38, 387, 1930.
79. BELLONI (G.). — Atrofie ed ipotrofie in rapporto alla tu-
culosi nel primo anno di vita. *Rinascenza Medica*,
V, 18 sept. 1928.
80. VAN BENEDEN. — Phénomène obtenu chez le cobaye par
injections sous-cutanées de filtrats tuberculeux.
C. R. Soc. de Biol., XCIX, 33, 1560, 1928.
81. id. Etude sur l'ultravirus tuberculeux. *Liège Médical*,
9, 293, 1929.
82. id. Réactions de l'organisme humain et animal vis-à-
vis de l'ultravirus tuberculeux. *Liège Médical*, 23,
1649, 1930.
83. VAN BENEDEN et VANDERSTRATE. — A propos des er-
reurs de technique pouvant intervenir dans l'ex-
périmentation sur les éléments filtrants du virus
tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CIX, I, 52, 1932.
84. BERNARD (L.) et NELIS. — Les travaux français récents
sur la filtrabilité du virus tuberculeux et le pro-
blème de l'hérédité tuberculeuse. *Presse Médicale*,
46, 721, 1927.
85. BERNARD (L.). — Tuberculose et hérédité. *Presse Médi-
cale*, 369, 1928.
86. BERNARD (L.), DESBUCQUOIS et THOYER. — *Rev. de la
Tuberc.*, 527 et 536, 1929.
87. BESANÇON et HAUDUROY. — Filtration du B. K. par la
méthode de Vaudremer. *Rev. de la Tuberc.*, 215,
1924.
88. BESANÇON, PHILIBERT et HAUDUROY. — Sur la structure
des voiles jeunes des cultures de bacille tubercu-
leux. *C. R. Soc. de Biol.*, XC, 475, 1924.

89. BESANÇON et PHILIBERT. — Le bacille acido-résistant n'est qu'une des formes du parasite de la tuberculose ; structure des colonies tuberculeuses. *Presse Médicale*, 3 janvier 1926.
90. BESANÇON (F.), WEILL (M.-P.), DELARUE (J.), et OUMANSKY. — Le substratum anatomo-pathologique et bactériologique du rhumatisme tuberculeux. *Bull. Ac. Médecine*, 16 déc. 1930.
91. id. *Presse Médicale*, 34, 641, 1932.
92. BESANÇON, DURUY, DELARUE et FOUQUET. — Etude anatomo-clinique d'un cas de lympho-granulomatose maligne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1099, 1930.
93. BEZANÇON, WEISSMANN-NETTER, OUMANSKY et DELARUE. — Contribution à l'étude expérimentale de la lympho-granulomatose maligne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1108, 1930.
94. BEZANÇON et PHILIBERT. — La bactériolyse du B. K. ; signification des aspects granuleux et des granulations du B. K. *Rev. de la Tuberc.*, XII, 3, 221, 1931.
95. BEZANÇON et BUC. — La bactériolyse du B. K. dans les humeurs. *Rev. de la Tuberc.*, XII, 3, 244, 1931.
96. BEZANÇON, WEISSMANN-NETTER, OUMANSKY et DELARUE. — Lympho-granulomatose maligne et tuberculose. *Presse Médicale*, 35, 693, 1932.
97. BIANCHI (C.). — Il virus tubercolare filtrabile. Trattato della tubercolosi dal Prof. Devoto. Vallardi, édit., Milano, 1931.
98. BIJL. — Das filtrierbare Tuberkulosevirus. *Zentr. f. d. Ges. Tub.forsch.*, 30, 383, 1929.
- 98 bis. id. Onderøkingen over het zoogenande filtrierbare tuberculosevirus. *Versl. der Tub. Studie*, 5, 117, 1931.
99. BILELLO. — Sul significato biologico delle granulazioni del bacillo tubercolare ; ricerche e considerazione. *Ann. di clin. Med. Palermo*, XV, 245, 1925.
100. BISCEGLIE. — Sulla filtrabilita di un virus filtrabile nei animali infettati con vibrione colerigeno. *Giorn. di Batt. e Imm.*, n° 7, juillet 1928.
101. BLASIO (DE). — L'ultravirus del bacillo del Lupus. *Rinascenza medica*, 8, 126, 1931.
102. BLATNY. — Tuberkulose-ultravirus. *Biol. Listy*, 16, 184, 1931.

103. BLUME (A.-E.). — Nouveaux points de vue concernant la clinique de la tuberculose et son traitement épidémiologique. *Acta Tub. Scand.*, VI, n° I, p. 1, 1932.
104. BOCCHINI (A.). — Ricerche sur filtrato del virus tuberculare. *Rinascenza medica*, IV, 450, 1927.
105. BOHART (B.). — A study of sensitisation in experimental tuberculosis. *Am. Rev. of Tuberc.*, 3, 383, 1930.
106. BONADIES (A.). — Dalle mutazione del bacillo di Koch fino alle forme filtrabili. *Tuberculosi*, XIX, 69-85, 1927.
107. BONANNO. — L'infection transplacentaire par le virus tuberculeux filtrant. *Rinascenza Medica*, 6, 573, 1929.
108. BONCIU (O.) et IONESCO (V.). — Présence des éléments filtrables du B. K. dans le sang de certains tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVIII, 6, 464, 1928.
109. BONIS (DE). — Sulla filtrabilità del bacillo tuberculare. *Riforma Medica*, 10, 233, 1926.
110. id. Sulla esistenza di forme filtrabili del virus tuberculare e sulla trasmissione transplacentare di tali forme della madre al figlio. *Giorn. di Tisiologia*, V, 33-38, 1928.
111. id. Sulla dimostrazione delle forme visibili dell' ultravirus tuberculare. *Gazz. Int. di Med. e cir.*, 39, 50, 1931.
112. BOCQUET (A.), NÈGRE et VALTIS. — Sur l'action sensibilisante et immunisante des filtrats d'exsudats tuberculeux bacillifères. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIV, 4, 235, 1926.
113. BOUQUET. — Le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Monde Médical*, 700, 22, 1927.
114. BOTTEGLIA. — Transmission héréditaire de la tuberculose. *Gazz. degli Osp.*, 50, 3 janvier 1929.
115. BRINDEAU (P.), CARTIER, DE PERRETI DELLA ROCCA. — Présence du bacille tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien d'un fœtus. *Ac. de Méd.*, 11 février 1930.
116. id. *Presse Médicale*, 14, 239, 1930.
117. BRINDEAU, CARTIER et PUGIN. — Sur une cause de mort prématurée des cobayes inoculés avec des produits tuberculeux. *Ac. de Méd.*, 6 mai 1930.

118. id. Passage transplacentaire du virus tuberculeux dans la tuberculose rénale. *Ac. de Méd.*, 27 mai 1930.
119. id. *Presse Médicale*, 45, 1930.
120. BRINDEAU et CARTIER. — Transmission transplacentaire du virus tuberculeux. *Rinascenza medica*, 7, 357, 1930.
121. BRINDEAU, CARTIER et POUGIN. — De la nature de certaines hydrocèles congénitales. *Ac. de Méd.*, 30 juin 1931.
122. id. *Presse Médicale*, 55, 1050, 1931.
123. BRONFENBRENNER et MUCKENFUSS. — On the filtrability of bacteria. *Proceed. of Soc. exp. biol. and Med.*, XXIV, 371, 1927.
124. BUC. — Sur la croissance du bacille tuberculeux dans les milieux liquides. *Rev. de la tub.*, 520, 1924.
125. id. Sur la bactériolyse du B. K. par les tissus tuberculeux *in vitro*. *C. R. Soc. de Biol.*, CIX, 433, 1932.
126. BUFALINI. — Sulla ereditarietà della varietà anatomoclinica della tubercolosi. *Riv. di pat. e clin. della tub.*, VIII, 689, 1929.
127. BUSCHER et GLOIGNE. — *Ztschr. f. Tub.*, 350, 1930.
128. BUSNI. — Ein Beitrag zur Ätiologie der lymphogranulomatose. *Virchows Arch.*, 268, 614, 1928.
129. BUSSCHER (G. DE). — Filtrierbare Formen des Koch-Bacillus. *Vlaamsch. Geneesk. Tijdsch.*, II, 705, 1929.
130. BUSTOS MORON (R.). — *Prensa Med. Argentina*, XIV, 15, 588, 1927.
131. CALAMATI. — Sulla filtrabilità del bacillo tubercolare. *Minerva Medica*, VI, 712, 1926.
132. CALLERIO. — Sulla questione della filtrabilità del virus tubercolare. *Bol. Soc. med. chir. di Pavia*, 45, 31, 1931.
133. id. *Sanatorium*, 2, 3, 1931.
134. id. Filtrabilité du virus tuberculeux. *Zetschr. f. Tub.*, 63, 198, 1932.
135. CALMETTE. — La question de la transformation du bacille tuberculeux et des paratuberculeux. *Rev. de la Tuberc.*, V, 716, 1924.
136. id. *Am. rev. of Tub.*, XII, 355, 1925.
137. CALMETTE, VALTIS, NÈGRE et BOCQUET. — Infection expérimentale transplacentaire par les éléments filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Ac. des Sciences*, 181. 491, 1925.

138. CALMETTE et VALTIS. — Les éléments virulents filtrables du bacille tuberculeux. *Ann. de méd.*, XIX, 6, 553, 1926.
139. CALMETTE, VALTIS et LACOMME. — Sur la transmission intra-utérine du virus tuberculeux de la mère à l'enfant. *C. R. Ac. Sciences*, CLXXXIII, 835, 1926.
140. id. *Presse Médicale*, 90, 1409, 1926.
141. CALMETTE. — L'infection bacillaire et la tuberculose. Paris, Masson, 1928.
142. CALMETTE, VALTIS et LACOMME. — Nouvelles recherches expérimentales sur l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Ac. des Sciences*, 186, 1778, 1928.
143. id. *Presse Médicale*, 56, 886, 1928.
144. id. Infection transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux et hérédité tuberculeuse. *Ann. de l'I. P.*, XLII, 1149, 1928.
145. CALMETTE. — Les éléments filtrables du virus tuberculeux. Congrès de Rome, 1928.
146. id. *Rev. de la Tuberc.*, 5, 653, 1928.
147. id. *Rev. Méd. franç.*, déc 1928.
148. id. *Gazz. Ospedali*, II, 1308, 1928.
149. id. *Bull. de l'I. P.*, XXVI, 20, 889, 1928.
150. id. *Riv. di pat. e clin. d. tub.*, 10, 867, 1928.
151. id. *Rev. belge de la tub.*, 5, 183, 1928.
152. id. *Riv. del Cir. Med. Argent.*, 330, février 1929.
153. CALMETTE, VALTIS et SAENZ. — The filtrable elements of the tuberculosis virus. *J. Am. Med. ass.*, XCII, 2086, 1929.
154. CALMETTE, COUVELAIRE, VALTIS, LACOMME et SAENZ. — Sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le liquide amniotique d'un œuf extrait par hystérectomie d'une femme atteinte de tuberculose pulmonaire. *Bull. Ac. Médecine*, CII, 93, 1930.
155. CALMETTE. — Le virus tuberculeux ; granulémie pré-bacillaire et bacillose. *Bul. Ac. Médecine*, CIII, 273, 1930.
156. id. *Presse Médicale*, 23, 385, 1930.
157. id. *Deutsch. Med. Wchnschr.*, 56, 733, 1930.
158. id. *Rev. de clin. et de thérap.*, 44, 1829, 1930.
159. id. *Ann. de l'I. P.*, XLIV, 629, 1930.
160. CALMETTE et VALTIS. — Id. *Ztschr. f. Tuberk.* LVIII. 402, 1930.

161. CALMETTE. — L'ultravirus tuberculeux et l'infection bacillaire. *Bruxelles Méd.*, 46, 1240, 1930.
162. id. Procédé pour la fabrication des sacs de collodion. *C. R. Soc. de Biol.*, CVIII, 34, 768, 1931.
163. id. *Presse Médicale*, 20, 387, 1932.
164. CALVANICO. — Sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Gazz. Int. di med. e cir.*, 237, 1929.
165. CANELLI et BOSCO. — Sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Giorn. di Batt. e Imm.*, II, 365, 1927.
166. id. *Giorn. della regia Ac. di Med.*, 6, 1928.
167. CANTACUZÈNE (J.) et LONGHIN (S.). — De l'existence d'un ultravirus chez le bacille de la lèpre humaine. *C. R. Soc. de Biol.*, CIX, 11, 1003, 1932.
168. CAPOCACCIA et CASABONA. — Sulla questione della filtrabilità del virus tubercolare attraverso la placenta. *Arch. di Biol.*, VI, 3, 27, 1929.
169. CAPUANI (G. F.). — Ricerche e osservazioni sulla filtrabilità dei germi paratubercolari. *Riv. di pat. e clin. della tub.*, 5, 370, 1931.
170. CAPUANI (G. F.). — Sulla presunta dimostrazione dell'ultravirus tubercolare con l'inoculazione diretta nelle limfoghiandole cervicali della cavia. *Boll. Inst. Sier. Mil.*, X, 345, 1931.
171. id. Natura e genesi delle lesioni da filtrato di virus tubercolare. *Boll. Inst. Sier. Mil.*, mai-juin 1931.
172. CARPENTIER (P.-H.). — La maladie de Hodgkin. *Le Scalpel*, 21, 617, 1932.
173. CARTIER (P.). — De la nature de certaines hydrocèles essentielles. *Bull. Ac. de Médecine*, 30 juin 1931.
174. CASAGRANDE (O.). — Virus filtrabile ed ultrafiltrabile. *Atti Soc. Med. Cir. di Padova*, 30, 7, 1926.
175. id. *Riforma medica*, 46, 1081, 1926.
176. id. Sulle forme filtranti del bacillo della tubercolosi umana. *Bull. Atti Soc. Med. Cir. Roma*, 53, V, 164, 1927.
- 176 bis. id. I. Micoplasmi. *Boll. Atti Soc. Med. Cir. Padova*, 27 mai 1927.
177. id. *La Fiaccola*, février 1928.
178. CAUSSADE. — Lymphogranulomatose maligne et tuberculose. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 25, 1266, 1930.

179. CAUSSIMON (J.). — Tuberculose placentaire ; inoculation positive du sang du cordon. *C. R. Soc. de Biol.*, Cl, 686, 1929.
180. CHABAS (J.). — La linfogranulomatosis maligna o enfermedad de Hodgkin y la tuberculosis. *Rev. de Hig. y de Tub.*, 254, juillet 1929.
181. CHABROL (P.). — De l'emploi en clinique humaine de la méthode de Calmette et Valtis. *Thèse*, Paris, 52, 1929.
182. CHANALEILLES (DE). — Les données fournies par le laboratoire dans le diagnostic de la nature tuberculeuse du rhumatisme. *J. de Méd. de Lyon*, 295, 241, 1932.
183. CHARRON (E.). — Pléomorphisme du virus tuberculeux. *Soc. Path. Comp.*, XXVIII, 586, 1928.
184. CHEVALLIER (P.) et BERNARD (J.). — La maladie de Hodgkin. Paris, Masson, 1932.
185. CHIARICELLO. — Ricerche sulle forme filtranti del bacillo della tubercolosi. *Riforma medica*, 3, 54, 1928.
186. CIAURI. — Bacillo di Koch ed ultravirus tuberculare. *Annali d'igiene*, XXXVII, 462, 1927.
187. id. Il problema del virus della tubercolosi. *La lotta contro la Tub.*, 7, 1930.
188. CIOFFI (E.). — Diagnosi precoce della tubercolosi. *Il Morgagni*, 28, 883, 1925.
189. id. Batteriolisi del bacillo di Koch. *Il Morgagni*, LXVII, 1537, 1925.
190. CLAUBERG (K. W.). — Ultravisible Formen des Tuberkelbacillus. *Klin. Wochenschr.*, 9, 2041, 1930.
191. CLIFTON. — The problem of ultrafiltration. *J. of Bact.*, XXI, 1-7, 1931.
192. CLUZET, CHEVALLIER et KOFMANN. — Technique pour étudier l'action de l'ultraviolet et du champ électrique sur le virus filtrant tuberculeux labile. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVI, 1, 39, 1927.
193. CODVELLE. — Maladie de Hodgkin et tuberculose miliaire associées. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1200, juillet 1930.
194. COLLIGNON. — Notions nouvelles sur les ultravirus. *Arch. Méd. et Pharm. Mil.*, 440, novembre 1925.
195. CONSOLI (D.). — Sulla trasmissione transplacentare della tubercolosi. *Atti Soc. Ital. Ostet.*, XXVII, 437, 1929.

196. id. L'eredita tubercolare ; studio critico sperimentale con speciało riguardo alla trasmissione transplacentare del virus tubercoloso. *Arch. Ostet.*, 37, 207, 1930.
197. CONSTANTINESCU. — L'ultravirus tuberculeux. *Rev. San. Mil. Bucarest*, 30, 401, 1931.
198. COOPER (F. B.) et PETROFF (S. A.). — Filtrable forms of the tubercle bacillus ; A critical review and personal observation. *J. of Infect. Dis.*, XLIII, 200, 1928.
199. id. *J. Am. Med. Ass.*, 93, 320, 1929.
200. CORNIL (L.), CORREGA et PAILLAS. — Lymphadénie tuberculeuse à type productif. *Soc. Med. Marseille*, 13 avril 1932.
201. CORPER (H. S.). — *Lab. and Clin. Med.*, mai 1926.
202. COULAUD (E.). — Les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Prat. Med. Franç.*, IV, 456, 1925.
203. id. La tuberculose par contamination naturelle chez le lapin. *Ann. de l'I. P.*, XLVI, 424, 1931.
204. COURMONT (P.) et GARDÈRE (H.). — Modification du B. K. en cultures homogènes en présence du sérum des tuberculeux. *C. R. Soc. de biol.*, CVI, 11, 1026, 1931.
205. COURTIÈRE. — Choses infra-visibles ; les ultravirus. *Biologie médicale*, XVI, 8, 345, 1926.
206. id. *Biologie médicale*, XVI, 9, 393, 1926.
207. COUVELAIRE. — L'enfant issu de mère tuberculeuse. *Bull. Ac. Médecine*, 23 nov. 1926.
208. id. *Presse Médicale*, 19 fév. 1927.
209. CRAMAROSSA (R.). — Contributo allo studio della filtrabilità del virus tubercolare. *Riv. di Pat. e clin. della tub.*, 8, 225, 1927.
210. id. Esperienze d'inoculazione di filtrati tubercolare nelle cavie a regime alimentare privati dei fattori. *C. Riv. di pat. e clin. della Tub.*, 8, 239, 1927.
211. CRONHEIM. — Spezielle Bakteriologie der Tuberkulose ; filtrierbare Formen. *Jahresber. ges. Tub. vorsch.*, 6, 1926.
212. CUTURI (A.) et LANZA (G.). — Sulla esistenza di forme filtrabili del bacillo di Koch. *Riv. di pat. et clin. della Tub.*, 8, 627, 1931.
213. CUSUMANO. — *Policlinico sez. med.*, 38, 527, 1931.
214. CZACZKES. — *Le Monde médical*, 15 oct. 1928.

215. id. Caractère et rôle pathogène de l'ultravirus tuberculeux. *Rev. Gén. de clin. et de thérap.*, 45, 35, 1931.
216. DARIER (J.). — Sur la nature et la pathogénie des tuberculides et des sarcoïdes. *Soc. Suisse Dermat. et Vénéréo.*, Genève, juin 1929.
217. id. *Schweizerische Med. Wchnschr.*, LIX, 48, nov. 1929.
218. DASCOTTE. — Contribution à l'étude de la biologie et de la morphologie du B. K. *Rev. Belge de la Tub.*, 17, 83, 1926.
219. ALMEIDA MAGALHAES (E. de). — II^e Congrès panaméricain de la tuberculose. Rio de Janeiro, juin-juillet 1929.
220. DEBRÉ (R.). — Que doit-on penser aujourd'hui de l'hérédité tuberculeuse ? *Les Sciences médicales*, 15 oct. 1925.
221. DEBRÉ et LELONG. — Différents aspects de l'hérédité tuberculeuse. *Ann. de Méd.*, XVIII, 256, 1925.
222. id. *Ann. de Méd.*, XVIII, 347, 1925.
223. DEBRÉ, LELONG et BONNET. — Phénomène cutané allergique du type nécrotique obtenu chez le cobaye par inoculation de filtrats de culture de bacilles tuberculeux humains. *C. R. Soc. de Biol.*, XCV, 26, 1425, 1926.
224. DEBRÉ (R.). — La question de l'hérédité tuberculeuse ; les communications récentes de MM. Arloing et Dufourt. *J. de Méd. de Paris*, XLV, 380, 1926.
225. DEINSE (F. VAN). — Les éléments filtrables du bacille tuberculeux rendus tuberculigènes par passages successifs de cobaye à cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, CI, 273, 1929.
226. id. Die filtrierbare elemente des Tuberkelbacillus. *Nederl. Tijdsch. Geneesk.*, I, 1596, 1930.
227. id. Contribution à la mise en évidence rapide de l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 23, 1058, 1931.
228. id. *Ann. de l'I. P.*, XLVII, 135, 1931.
229. id. Influence d'une longue série de repiquages précoces sur la virulence et la richesse en ultravirus d'une souche de bacilles tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 1212, 1931.

230. id Sur une souche de bacilles acido-résistants isolée de trois cobayes inoculés avec l'ultravirus tuberculeux et traités par l'extrait acétonique de bacilles de Koch. *C. R. Soc. de Biol.*, CVIII, 669, 1931.
231. DELAGE (P.-A.). — Recherche du B. K. par inoculation dans les ganglions lymphatiques du cobaye. *Thèse*, Bordeaux, n° 59, 1931.
232. DELILLE (Armand), SAENZ et BERTRAND (G.). — Sur la présence d'éléments filtrables du B. K. dans le sang d'un enfant atteint de granulie. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 1213, 1928.
233. Mc DERMOT (H. E.). — The filterable form of the tubercle bacillus. *The Canada Med. Ass. J.*, I, 42, 1929.
234. DESSY. — Sulla filtrabilita del virus tubercolare. *Boll. Ins. Sier. Mil.*, V, 1, 41, 1926.
235. id. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, 1930.
236. id. Recherches sur l'ultravirus tuberculeux. *Soc. Int. Microb. ; sez. Ital.*, 99, avril 1932.
237. DIENES et SCHOENHEIT. — Etude sur la nature chimique des substances spécifiques contenues dans les filtrats de cultures de B. K. *Am. Rev. of Tub.*, XI, 146, 1925.
238. id. Resistance to tuberculous infection of guinea pigs. Rendered skin sensitive with dead tubercle bacilli. *Am. Rev. of Tub.*, XIII, 379, 1926.
239. DOGLIOTTI et BIANCALANA. — Localizzazione ossea epifisaria delle forme filtrante del virus tubercolare. *Boll. Soc. Ital. biol. sper.*, IV, 295, 1929.
240. DOMINGO (P.). — Estado actual de la bacteriologia de la tuberculosis ; la doctrina di Ferran. *Riv. Med. di Barcelona*, IV, 2, 86, 1925.
241. DOMINGO (P.). — La doctrina di Ravetllat-Pla. *Rev. Med. di Barcelona*, IV, 2, 89, 1925.
242. DOMINGO (P.), VIDAL (J.) et PERXAS (E.). — Aportacion experimental a las pretendidas transformaciones del bacillo di Koch en bacteria de ataque de Ravetllat Pla. *Rev. Med. di Barcelona*, IV, 19, 93, 1925.
243. DOYLE (T. M.), ON (A. B.) et PURCHASE (H. S.). — The filtrable virus of tuberculosis. *J. comp. Path. a Ther.*, 42, 127, 1929.

244. DROLET. — L'hérédité tuberculeuse ; prédisposition ou immunité. *Am. Rev. of Tub.*, X, 280, 1925.
245. DUBARD. — *C. R. Soc. de Biol.*, L, 474, 1898.
246. DUCAS et BERT. — Le problème étiologique de la lymphogranulomatose maligne. *Soc. Sc. Méd. et Biol. Montpellier*, avril 1932.
247. DUFFY. — Bacterial etiology of tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 16, 330, 1927.
248. DUFOURT (A.). — Les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *J. de Méd. de Lyon*, VII, 105, 1926.
249. id. L'ultravirus tuberculeux. *L'Hôpital*, 218, A et B, 435, 1928.
250. DUMAREST, MOLLARD, SIVRIÈRE et PAPATESTAS. — Tuberculeux et rhumatisants. *J. de Méd. de Lyon*, 295, 265, 1932.
251. DUMONT (J.). — Le virus tuberculeux ; formes mycéliennes et formes filtrantes. *Paris Médical*, 380, avril 1928.
252. DURAND (H.) et VAUDREMER (A.). — Retour au type classique du bacille tuberculeux filtré après passage par le péritoine du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, XC, 916, 1924.
253. DURAND (H.). — Pouvoir pathogène du bacille tuberculeux filtré. *C. R. Soc. de Biol.*, XCI, 11, 1924.
254. DURAND (H.) et CHARCHANSKI. — Tuberculose expérimentale après inoculation de filtrats tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIII, 499, 1925.
255. DURAND (H.). — Les formes filtrantes du virus tuberculeux. *Bull. Ac. Médecine*, 75, janvier 1926.
256. DURAND (H.), OURY et BENDA. — Forme éphémère curable de la tuberculose chez le cobaye après inoculation de virus filtrant. *C. R. Soc. de Biol.*, XCV, 38, 1545, 1926.
257. DURAND, KOURILSKY et BENDA. — Possibilité d'une étape abacillaire mais virulente en période latente de tuberculose. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 30, 1928.
258. id. Etape antebacillaire virulente au début ou au cours de l'évolution de la tuberculose pulmonaire. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 32, 1928.
259. id. Inoculation de produits humains contenant le virus tuberculeux invisible ; retour à la forme bacillaire acido-résistante après trois passages successifs. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 154, 1928.

260. DURAND (H.). — L'ultravirus tuberculeux. *Monde Médical*, 576, mai 1929
261. DURAND (H.), SERGENT (E.), KOURILSKY et BENDA. — Le virus tuberculeux filtrant en clinique. *Presse Médicale*, 2 juillet 1930.
262. DURAND (H.). — Granulations tuberculeuses et bactériolyse. *VII^e Congrès Nat. Tub. Bordeaux*, p. 180, 1931.
- 262 bis. DURAND et GASPARD. — Formes atypiques du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, juillet 1932.
- 262 ter. DURAND, GASPARD et MARCOUX. — Granulomatose maligne et tuberculose. *C. R. Soc. de Biol.*, juillet 1932.
263. EBERSON (F.). — Thermolabile toxins and thermostable tuberculin composients in Berkefeld filtrates of broth cultures of tubercle bacilli. *Proc. soc. for exper. Biol. and Med.*, XXIV, 4, 431, 1927.
264. id. Filtrable toxins of tubercle bacilli and production of antitoxic serum in sheep. *J. Am. med. ass.*, 90, 260, 1928.
265. EBERSON (F.) et DELPRAT. — Studies in tuberculosis ; skin tests with filtrable toxins of the tubercle bacillus. *Proc. Soc. exper. biol. and Med.*, XXIV, 329, 1927.
266. ELKES (G.). — Zur frage der filtrierbarkeit der Tuberkelbacillus durch Chamberland L 3-Kerzen. *Arb. Staat. Exp. Ther.*, H. 24, 1-27, 1931.
267. FABRY (P.). — Formes filtrantes du bacille tuberculeux dans les organes tuberculeux. *Bruzelles Med.*, VII, 596, 1927.
268. FANIEL (H.). — Héritéité tuberculeuse. *Le Scalpel*, 15, 445, 1932.
269. FAURE-BEAULIEU et Mlle BRUN. — Nouvelles recherches expérimentales sur la lymphogranulomatose maligne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25, 1272, 1930.
270. FAYNER. — Considérations sur l'étiologie et la pathogénie des tuberculides. *Thèse*, Paris, mars 1932.
271. FEJJIN (B.). — Sur la variabilité du B. K. C. R. Soc. de Biol., CVI, 3, 161, 1931.
272. id. Sur quelques souches issues des éléments filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVI, 3, 163, 1931.

273. FELSENFELD. — Die filtrierbare form des Tuberkulose virus. *Med. Klin.*, 51, 1973, 1929.
274. id. Die Mutation des Tuberkulosevirus. *Med. Klin.*, 51, 830, 1929.
275. FERHAN. — Travaux récents sur le bacille tuberculeux. *Thèse*, Paris, 389, 1928.
276. FERRAN. — *C. R. Ac. des Sciences*, 125, 515, 1897.
277. id. *Arch. de Méd. expér.*, 15, 753, 1903.
278. FERRAN (J.). — Sobre la transmissibilidad de la tuberculosis de los cobayos enfermos a los cobayos sanos que conviven con ellos en una misma jaula. *Rev. Hyg. y de Tub.*, 31 juillet 1927.
279. id. *Semana Medica*, XXXIV, 1578, 1927.
280. FERRAN (J.). — Algo concierne a la etiologia y profilaxia de la mortalidad infantil y su relacion con las infecciones pretuberculosas y las tuberculosis. *Rev. Hyg. y de Tub.*, n° 235, octobre 1927.
281. FERRAN (F.). — Ensayo de adaptacion de los agentes bacterianos de la tuberculosis natura a la escuela de Mendel referente a la herencia biologica. *Rev. Hyg. y de Tub.*, n° 238, mars 1928.
282. FERRAN (J.). — Nuovos descubrimientos acerca del bacillo de la tuberculosis. *Rev. Hyg. y Tub.*, n° 262, 22, 1930.
283. FERRANINI. — Il virus filtrante in rapporto alla eredita della tubercolosi. *Riforma Medica*, n° 37, 876, 1927.
284. id. Il valore clinico del virus tubercolare filtrabile. *Riforma Medica*, n° 27, 1930.
285. FERRANTI. — Ricerche sulla filtrabilita del bacillo di Koch. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, IX, 12, 683, 1930.
286. FERSSENFELD (O.). — Relation entre la théorie de Ferran et la forme filtrable du B. K. *Riv. Hyg. y Tub.*, Suppl., 262, 23-25, 1930.
287. FESSLER (A.). — Filtrationversuche an Tuberkelbacillen. *Centr. F. Bakt. Orig.*, XCVIII, 148, 1926.
288. FILIPPINI. — Polimorfismo e filtrabilita del virus tubercolare. *Policlinico*, XXIV, 833, 1926.
289. FLARER (E.). — Ricerche sperimentali sui filtrati di tessuto tubercolare cutaneo. *Giorn. Ital. Derm.*, LXX, 286, 1929.
290. FLATZECK. — Aktuelle probleme und aufgaben der Tuberkulose bekampfung. *O. Gmelin München*, 1928.

291. FLOYD et M. CHASE HERRICK. — An investigation of filterable forms of the tubercle bacillus and of protective substances in the filtrates. *Am. Rev. of Tub.*, XVI, 223, 1927.
292. FONTÈS (A.). — Sobre existencia nos ganglios tuberculosos de una substancia capace de destruir los bacilos da tuberculose. *Brazil Med.*, 41, 391, 1908.
293. id. Diagnostico microscopica diferencial entre os bacillos da tuberculose e os outros acidos resistentes. *Brazil Med.*, 41, 401, 1908.
294. id. *Centr. f. Bakt.*, 49, 317, 1909.
295. id. Etudes sur la tuberculose. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, I, 51, 1909.
296. id. Algumas consideracoes sobre a infeçao tuberculosa e seu respectivo virus. *Mem. Ins. Oswaldo Cruz*, II, 1, 1910.
297. id. id. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, II, 2, 1910.
298. id. Estudos sobre a tuberculose. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, III, 196, 1911.
299. id. id. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, IX, 143, 1917.
300. id. Sobre a perda da acido resistencia e a desagregacao granula nos bacillos di Koch em culturas antigas. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, XV, I, 181, 1922.
301. id. Sobre a structura e o modo de desenvolvimento do bacillo tuberculose. *Brazil Medico*, VII, 31, 71, 1922.
302. id. Fonction exercée par les granulations du B. K. dans la structure du même bacille ; passage des granulations à travers les filtres suffisamment poreux ; infection latente. *A. Path. Ges.*, 5, 1923.
303. id. Sobre a cyclo vital das bacterias; contribuções a o estuda da forma granular. *Boll. Inst. Bras. Sc.*, n° 7, 1925.
304. id. Novas conceptives no domino da biologia das microbos. *Rev. Med. e Pharm.*, n° 4, 1925.
305. id. On the life cycle of bacteria ; A contribution to the study of granular form. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, XVIII, 197 bis, 1925.
306. id. Formas filtraveis do virus tuberculoso. *Brasil Medico*, II, 13, 169, 1925.
307. id. Sobre a forme filtraveil da tuberculose. *A. Path. Geral.*, V, 184, 1926.
308. id. *Wien. Med. Wchnschr.*, 76, 35, 1050, 1926.

- 309. id. *Wien. Med. Wchnschr.*, XXXIX, 1125, 1926.
- 310. id. Notas sobre a problema da tuberculose. *Rev. Med. Cir. do Brasil*, 4, 143, 1926.
- 311. id. Sur les granulations amphophiles des leucocytes du cobaye et leur confusion possible avec le bacille de la tuberculose. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVI, 458, 1927.
- 312. id. *Brasil Medico*, 67, 1927.
- 313. id. Filtrierbare, saprophytische und nicht saurefeste Formen des Kochsen Bacillus. *Bol. Inst. Int. am. Prot. inf.*, I, 2, 265, 1927.
- 314. id. Filtrierbare Formen des Tuberkelbacillen. *Wien. Med. Wchnschr.*, 76, 35, 1050, 1926.
- 315. id. A forma granular como espreçao do dinamismo morbigeno. *Jornalo das Clinicas*, 15, 255, 1928.
- 316. id. Da heredo infeçao na tuberculose. *II^e Congrès Panam. Tub. Rio-de-Janeiro*, juillet 1929.
- 317. id. Saprophytismo do bacillo tuberculoso. *II^e Congrès Panam. Tub. Rio-de-Janeiro*, juillet 1929.
- 318. id. Biologie du bacille tuberculeux. *Brazil Medico*, 39, 1008, 1929.
- 319. id. Le problème pathogénique de l'infection tuberculeuse en rapport avec les dernières acquisitions scientifiques. *Rev. Sud Am. Med.*, I, 453, 1930.
- 320. id. Nuevas adquisiciones en el estudio de la tuberculosis. *La Medicina Brasileria*, mai 1930.
- 321. id. Ueber die Veranderlinchkeit des Tuberkelbacillus. *Die Tuberkulose*, X, 11, nov. 1930.
- 322. id. Ueber die filtrierbarkeit des Tuberkulosevirus vom Standpunkte des Polymorphismus. *Beitr. Z. Klin. der Tub.*, 77, 1, p. 1, 1931.
- 323. id. L'ultravirus tuberculeux. *Rev. Sud Am. Med. et Chir.*, II, 10, 1931.
- 324. id. L'ultravirus tuberculeux. Paris, Masson, 1932.
- 325. FONTÈS (C.). — Formas filtraveis do virus tuberculoso. *Brazil Med.*, XL, 175, 1926.
- 326. id. id. *Arch. Bras. Med.*, XVI, 546, 1926.
- 327. id. *Rev. Med. Cir. do Bra.*, XXXIV, 597, 1926.
- 328. FOULON. — La place nosologique de la lymphogranulomatose. *Thèse Paris*, juillet 1932.
- 329. FLU. — Ueber filtrierbare und unsichtbare Stadien bei Mikroorganismen. *Nederl. Tijds. Genee.*, 2, 4764, 1928.

330. FRAGOMELE. — Démonstration de l'ultravirus tuberculeux dans les produits pathologiques. *Il Morgagni*, 72, 1311, 1930.
331. FROLA (G.). — A propos de la méthode proposée par Van Deinse pour la démonstration du virus tuberculeux filtrant chez le cobaye. *Soc. Inter. Microb. Boll. Sez. Ital.*, IV, V, 150, 1932.
332. FROLA (G.) et PRUSSIA (G.). — Sulla filtrabilità ed ultrafiltrabilità del virus tubercolare. *Accademia Medica*, 132, mai 1932.
333. FUSELIER. — Rhumatisme et tuberculose. *Thèse Lyon*, 1929.
334. GALLI. — Sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Bol. Inst. Sier. Mil.*, 7, 701-739, 1928.
335. GANDOLFO. — *Semana Medica*, n° 49, 1921.
336. GARDENGHI (G.). — La filtrabilità del virus tubercolare. *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, III, 695, 1928.
337. id. *Polislinico*, n° 44, nov. 1928.
338. GARELLY (R.). — Gestacion y tuberculosis. *Arch. Espa. Ped.*, 97, mars 1932.
339. GASPARD (J.). — Recherches sur l'ultravirus dans quelques formes cliniques de la tuberculose. *Rev. de la Tub.*, XIII, 3, 299, 1932.
340. GAUSSEN (C.). — Coloration panoptique d'exécution rapide permettant d'opérer sur la même préparation l'examen cytologique, bactériologique et la recherche du B. K. C. R. *Soc. de Biol.*, XCVII, 1657, 1927.
341. GEORGEVITCH. — Virus tuberculeux et ultravirus. *Voj. San. Glasnek.*, 2, 221, 1931.
342. GERBASI (M.). — Sulla filtrabilità del bacillo di Koch. *La Pediatria*, 6, 297, 1928.
343. GESSARD, FRESSBACH et REILLIER. — Modifications morphologiques du B. K. en cultures associées avec le bacille pyocyanique. *C. R. Ac. Sciences*, CLXXXI, 889, 1925.
344. GIRAUD (P.). — Les données actuelles sur la question de l'hérédité tuberculeuse. *Marseille Médical*, n° 5, fév. 1927.
345. GISMONDI (A.). — La forma filtrabile del virus tubercolare e la possibilità dell'infezione tubercolare congenita, *Prat. Ped.*, IV, 9, 247, 1927.
346. GJORGEVIC (B.). — Filtrante Gestalt des Tuberkelbacillus. *Medicinski Pregled*. II, 4, 125, 1927.

347. GLOYNE (S. R.), GLOVER (R. S.) et GRIFFITH (A. S.). — Experiments to determine whether is a filtrable form of tubercle bacillus. *J. of Path. and Bact.*, XXXII, 775, 1929.
348. id. *Ins. for Animal Path. Cambridge*, 1930.
349. GOGLIA (G.). — Le odierne vedute sul virus tubercolare filtrabile e l'eredita tubercolare. *Folia Med.*, XIV, 22, 134, 1928.
350. GOUDET (H.-M.). — Etat actuel de la question des formes filtrantes du B. K. et de l'hérédité tuberculeuse. *Arch. Med. et Pharm. Mil.*, LXXXVI, 215, 1927.
- 350 bis. GRASSET (F.). — Propriétés des sérums de brebis et de moutons soumis à des injections répétées de filtrat de culture de B. C. G. seul ou accompagné de culture de B. C. G. *C. R. Soc. de Biol.*, 1931.
351. GREGERSEN. — Recherches sur la présence de l'ultra-virus tuberculeux dans le placenta et le fœtus des mères tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, CIV, 26, 1354, 1930.
352. GRIFFITH STANLEY. — Tuberculose spontanée du cobaye. *Am. J. of Path. and Bact.*, XXXIII, 1, 153, 1930.
- 352 bis. GRIMM. — La culture du bacille tuberculeux dans le sang et les tissus des malades atteints de tuberculose cutanée. *Dermatol. Wochens.*, XCIV, n° 17, 1932.
353. GRINNEL (F. B.). — Observations on some of the factors involved in filtration experiments. *Zentr. F. Bakt.*, XVIII, 175 bis, 1929.
354. GRUNEBERG. — Die entzündlichen Reaktionen bei Erst- und Reinfektion mit Schwachvirulenten Tuberkelbazillen bei Meerschweinchen. *Krankheitsforschung*, 5, H5, 1928.
355. GUARDABASSI. — Sulle lesioni primitive da virus tubercolare filtrabile nella cavia. *Pathologica*, n° 471, IX, 1, 1931.
356. GUILLIAMS. — Quelques données sur le virus filtrant tuberculeux. *Arch. Méd. Belges*, LXXX, 593, 1927.
357. GZACZKIS. — Le virus filtrant de la tuberculose. *J. des Praticiens*, 3, 35, 1931.
358. HABABOU-SALA. — A propos de la filtrabilité du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 29, 1215, 1928.
- 359 id. Affinité de la tuberculose pour le tissu ganglionnaire. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 29, 1217, 1928.

360. HADLEY, DELVES et KLINEK. — The filtrable form of bacteria. *J. of Bact.*, 21, 7, 1931.
361. HAMEL (J.) et COURTIER (G.). — Recherches sur la réaction de déviation du complément par l'antigène méthylique tuberculeux dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien des aliénés et en particulier des déments précoces. *Rev. Méd. de l'Est*, XLIX, 3, 1931.
362. HARKINS et SALECHY. — Spontaneous tuberculosis of rabbits. *J. of Infect. Dis.*, 43, 594, 1928.
363. HARRINGTON. — Life cycle of tubercle bacillus. *Wisc. Med. J.*, 27, 171, 1929.
364. HAUDUROY (P.) et VAUDREMER (A.). — Recherches sur les formes filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXXIX, 1276, 1923.
365. HAUDUROY (P.). — Etat actuel de la question des formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Presse Médicale*, n° 15, février 1926.
366. id. *Thèse d'agrégation*, 1926.
367. id. Les formes filtrantes du bacille tuberculeux. *Rev. de Path. et d'Hyg. gén.*, 756, sept. 1926.
368. id. *J. de Physiol. et de Path. gén.*, XXXV, n° 2 et 3, 1927.
369. id. Les ultravirus. *Rev. de Path. comp.*, 424, 28, 1932.
370. id. Les ultravirus et les formes filtrantes des microbes. Paris, Masson, 1929.
371. HAYASCHI SHIGERU. — Ueber die optimale abkochungsdauer des Nativfiltrates der Bacillen Kultur von Tuberkelbacillen zur Herbeiführung grosster Phagocytose. *Mitt. Med. Ges. Tokio*, 43, 1061, 1929.
372. HAVRANEK (M.). — Ultrafiltrable Virus und cyanophile Substanz des Tuberkulose-bacillus. *Slovanskj. Sb. Ort.*, III, 1, 15, 1928.
373. id. *Franz. Zusammenfassung*, 23, 1928.
374. HERROLD (K. D.) et SÆLHOF. — Skin reaction with filtrate of Koch strain of bacillus tuberculosis. *J. Am. Med. Ass.*, LXXXVI, 747, 1927.
375. HETHERINGTON (H. W.). — Malnutrition in childhood and tuberculous infection. *Am. Rev. of Tub.*, XVI, n° 4, 1927.
376. HONL. — *Congrès de Rome*, 1928.
377. HOU. — Cultivation of tubercle bacilli within diffusion membranes in vitro and in vivo. *Am. Rev. of Tub.*, XVII, 442, 1928.

378. HUBSCHMANN et UNGAR. — Le virus tuberculeux dit filtrant existe-t-il dans le granuloma annulare et le lupus follicularis disseminatus. *Cas. Lek. Cashyc.*, 13, 437, 1929.
379. id. La forme filtrante du B. K. dans la tuberculose de la peau. *Polska Gaz. Lek.*, 14, 255, 1929.
380. HUSTIN et CHARPENTIER. — Deux cas de maladie de Hodgkin. *Soc. Clin. des Hôp. Bruxelles*, 6 mai 1932.
381. ICHOK (G.). — La filtrabilidad del virus tuberculoso. *Arch. Med. Cir. y Espec.*, XXV, 280, 105, 1926.
382. IELIN (W.). — Ueber filtrierbare Formen des Thimotheebacillus. *Zentr. f. Bakt.*, CIII, 1, 1927.
383. INVERNIZZI et SCHIEPATI. — Ricerche sulla filtrabilità e sulla trasmissione transplacentare del virus tubercolare. *Riv. di Pat. e Clin. d. Tub.*, VIII, 553, 1929.
384. ISABOLINSKI et GITOVITCH. — *J. de Microbiologie*, 9, 338, 1929.
385. id. Ueber filtrierbare Formen des Tuberkulosevirus. *Ztschr. f. Imm.*, LXIII, 510, 1929.
386. id. Ueber die transplazentare Tuberkulose Infektion. *Zentr. f. Bakt.*, I, 116, 491, 1930.
387. JAN VAN DER CEE. — *Utrecht.*, 1928.
388. JEMMA (G.). — Sui filtrati di essudati e di culture tubercolari. *La Pediatria*, XII, 637, 1928.
389. JENSEN (K. A.), HUSTED (E.) et ORSKOV (J.). — Untersuchungen über die relative saurefestigkeit des Tuberkelbacillus unter Sanochrysinbehandlung erbarkeit an züchtungs und Impfungswersuchen. *Acta Tub. Scand.*, V, 2, 1930.
390. JONNESCO DEMETRI. — Recherches sur la présence et la morphologie du bacille tuberculeux dans les crachats. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Bucarest*, IX, 2, 31, 1927.
391. JOSHINAGA et ENDO (J.). — On the strain of tubercle bacilli; which is filtrable through the Chamberland's filter. *Tokio Ij. Schinshi*, 24, 90, 1926.
392. JOUSSET (A.). — *Rev. de la Tub.*, 5, 314, 1914.
393. id. Ce qu'il faut penser des nouvelles conceptions de la tuberculose. *Presse Médicale*, 41, 691, 1930.
394. id. Lymphogranulomatose et tuberculose. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 mai 1932.

395. MC JUNKIN. — Tuberculin hypersensitiveness in non tuberculous guinea-pigs induced by injection of bacillus filtrates. *J. of Exper. Med.*, XXXIII, 751, 1921.
396. KAHN (M. T.) et SCHWARKOPF. — The developmental cycle of the tubercle bacillus as revealed by single cell studies. *Am. Rev. of Tub.*, XVIII, 815, 1928.
397. id. *Am. Rev. of Tub.*, XX, 150, 1929.
398. id. *Ann. de l'I. P.*, XLIV, 259, 1930.
399. id. *Tubercle*, XI, 202, 1930.
400. KARVACKI. — Culture du virus tuberculeux du liquide pleural dans les pleurésies tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, XCII, 374, 29 oct. 1924.
401. id. Même titre. *C. R. Soc. de Biol.*, XCII, 10 décembre 1924.
402. id. Même titre. *C. R. Soc. de Biol.*, XCII, 801, 1925.
403. id. Mutation du bacille tuberculeux dans le liquide des pleurésies tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, XCV, 913, 1926.
404. id. id. *C. R. Soc. de Biol.*, XCII, 374, 1925.
405. id. id. *C. R. Soc. de Biol.*, XCII, 801, 1925.
406. id. Cultures de streptothrix obtenues par ensemencement de produits pathologiques tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, IC, 28, 1928.
407. id. Mutation du bacille tuberculeux en streptothrix. *C. R. Soc. de Biol.*, IC, 28, 1928.
408. id. Morphologie du streptothrix obtenu par la transformation du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 1, 214, 1929.
409. KARVACKI et KRAKOWSKI. — Réaction de fixation du complément par le streptothrix dans les liquides tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 1, 217, 1929.
410. KAST. — Der Tuberkelbacillus im Lichte Einer neuen Farburgmethode. *Sch. Med. Wchnschr.*, LIX, 2, 1929.
411. KELLER et WERTHMAR. — Experimentelle Untersuchungen über filtrierbare Elemente des Tuberkulosevirus. *Ztschr. f. Tub.*, LIV, 22, 1929.
412. KERESZTES. — Ueber die filtrierbare Form des Kochbacillus. *Orv. Hetil.*, II, 1254, 1929.
413. KEVORK (B.). — Gli elementi filtrabili del virus tuberculare negli essudati pleurisi ed in alcuni altri prodotti patologici. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, IX, sept. 1930.

414. KIMLA. — *Congrès de Rome*, 1928.
415. KINDBERG et GARCIN. — *Ann. de Méd.*, 24, 262, 1928.
416. KIRCHENSTEINS. — Sur la structure et le développement du bacille tuberculeux. *Ann. de l'I. P.*, XXXVI, 416, 1922.
417. KIRCHNER (O.). — Filtrierbare Formen und Polymorphisme. *Beitr. Z. Klin. D. Tub.*, LXX, 375, 1928.
418. id. *Id. Imm. all. und Inf. Krank*, I, 111, 1929.
419. id. *Beitr. Z. Klin. d. Tub.*, LXX, 385, 1929.
420. id. Spezielle Bakteriologie der Tuberkulose. *Jahresberg Tub. Forsch.*, VIII, 99, 1928.
421. id. Untersuchungen zur Methode des nachweises filtrabler Formen des Tuberkulose Virus durch den Tresversuch mit Versuchen auf Tuberkulin Reaktion. *Beitr. Z. Klin. d. Tub.*, LXXIV, 521, 1930.
422. KIRCHNER, MALKANI, MILOCHEWITCH. — Untersuchungen zur Beeinflussung des Säurefestigkeit des Timotheebazillus in Kultur. *Centr. f. Bakt.*, CXVIII, 167, 1930.
423. KIRCHNER (O.). — Zur Veranderlichkeit des Tuberkuloseerregers in morphologischer Hinsicht. *Beitr. Z. Klin. D. Tub.*, 77, 1, 72, 1931.
424. KOCHMANN. — Ueber Kongenitale Tuberkulose. *Ztschr. fur Tub.*, XLV, 107, 1926.
425. KOHL-SCHLOSSBERGER et PFANNESTIEL. — *Deutsch. Med. Wchnschr.*, 47, 437, 1921.
426. KOSOVITCH. — A propos de la morphologie du virus tuberculeux. *C. R. de Biol.*, XCV, 1487, 1926.
427. KRIKORTZ. — Ueber die ultravisible und filtrable Form der Tuberkelbacillus. *Sv. Lakartidn.*, I, 609, 1931.
428. KUROCKIN. — Ueber die filtrierbaren Formen des Tuberkulosevirus. *Med. Oboz. Miz. Povolzja*, VII-VIII, 75, 1927.
429. LAEDERICH et MAMOU. — Lymphogranulomatose maligne avec granulie. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 13 mai 1932.
430. LANGE (B.). — *Ztschr. F. Tub.*, 455, 1926.
431. id. Ueber die Muche granulare form der Tuberkelbacillus. *Centr. F. Bakt.*, XCVII, 41, 1925.
432. LANGE (L.) et KLAUBERG. — Versuche uber filtrierbarkeit des Tuberkelbacillus. *Ztschr. F. Tub.*, LIII, n° 1, p. 1, 1928.

433. id. *Arb. aus dem Reichesg*, LXI, 173, 1929.
434. LANZA (G.). — Sulla presenza dell' ultravirus tuberculare in transudati ed essudati di natura apparentemente non specifica. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, X, 601, 1931.
435. LARSON (A.). Study of effects on guinea pigs of Seitz and Berkefeld filtrates of sputum from tuberculous patients. *J. Prev. Med.*, 161, 1931.
- 435 bis. LAUBRY (Ch.) et MARCHAL (G.). — Maladie de Hodgkin et tuberculose. *Presse Médicale*, 74, 1397, 1932.
436. LELONG (M.). — L'enfant issu de parents tuberculeux ; étude critique de l'hérédité tuberculeuse. Paris, 1925.
437. LEROUSSAUD. — Le rhumatisme tuberculeux. *Thèse*, Paris, n° 234, 1930.
438. LESBOUYRIES et VERGE. — Les formes filtrantes du B. K. dans la tuberculose canine. *C. R. Ac. des Sciences*, CLXXXV, 729, 1927.
439. LESTOCQUOY. — Le problème de l'hérédité en matière de tuberculose. *J. des Praticiens*, VII, 1927.
440. LEURET et PIÉCHAUD. — Les données concernant l'hérédité et la contagion dans la tuberculose de l'enfant. *J. M. français*, 123, avril 1932.
441. LEUSDEN (F. T.). — Experimentelle Untersuchungen uber das Vorhan densein eines filtrierbaren Virus bei Tuberkulose. *Ztschr. f. Tub.*, LV, 5, 437, 1930.
442. LEVENT (R.). — La forme filtrante du germe tuberculeux. *Gaz. des Hôp.*, XXIV, 461, 1929.
443. LINDAU et JENSEN. — Tuberculose spontanée du cobaye. *Acta path. et Microb. scand.*, VIII, 368, 1931.
444. LINDERMAN et BANG DSCHENG LI. — Studien zin Morphologie und Biologie des Tuberkuloseerregers. *Beitr. Z. Klin. D. Tub.*, LXX, 380, 1928.
445. LOCHNISS (E.). — Studies upon the life cycle of bacteria. *Nat. Acad. of sc. U. S. A.*, XVI, 1-135.
446. LÖEWENSTEIN et SINGER. — Ueber unsichtbare Formen der Tuberkelbacillen. *Wien. Klin. Wchnschr.* XLII, 1431, 1929.
447. LODDONI (G.). — L'azione del filtrato di virus tuberculare nell' ochio. *Boll. Ocul.*, IX, 59-75, 1930.
448. LOFFREDA. — Congrès de Rome, 1928.

449. LOMBARDO. — Sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Riv. San. Sic.*, 24, 1236, 1926.
450. LOVISATO. — Sviluppo dell' ultravirus tubercolare nei vari terreni comunemente impiegati per la coltura del B. K. *Giorn. di Batt. e Imm.*, V, 1623, 1930.
451. LOWENTHAL. — *Ztschr. fur. hyg.*, CVII, 387.
452. LOYNE. — Infection expérimentale du cobaye, type Fontes-Valtis, obtenue avec le liquide céphalo-rachidien d'un malade atteint d'une forme particulière de méningo-encéphalite tuberculeuse. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 1186, 1929.
453. LUBARSKI (W. A.). — Ueber di Natur des Tuberkelbacillen Korchen. *Ztschr. F. Tub.*, XLIII, 375, 1925.
454. LUCKSCH et STUTELSKY. — Die Morphologie und die Filtrierbarkeit der Tuberkuloseerregers. *Med. Klin.*, XXXIII, 1235, 1929.
455. LUCKSCH. — Die Filtrierbarkeit der Tuberkelbazillen und anderer Bakterien. *Centr. F. Bakt.*, CXVII, 1, 1930.
456. id. Kornchenformen und Filtrierbarkeit des Tuberkelbacillus. *Beitr. Klin. Tub.*, 77, 56, 1931.
457. LUMIÈRE. — Tuberculose ; contagion, hérédité.
458. LURIE (M.). — Experimental epidemiology of tuberculosis. *J. of exper. Med.*, 41, 5, 729-743, 1930.
459. MACCHIONI (G.). — Sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Clin. Vétér.*, 508-518, juillet 1931.
460. MADRUZZA. — Ricerche sulla transmissibilità del bacillo tubercolare ultravivibile attraverso la placenta. *Atti. Soc. Ital. Ostet.*, 27, 447, 1929.
461. id. *Riv. Ital. di ginecol.*, IX, 787, 1929.
462. MAGALHAES (E. de A.). — Contributo al estudio de la biologia del virus de la tuberculosis. *La Clinica*, 6, 289, 1929.
463. MAHER (S.). — *Med. Rec.*, 66, 401, 1904.
464. id. Die variabilitat des Tuberkelbacillus. *Beitr. Z. Klin. der Tub.*, 77, 1, 40, 1931.
465. MAHON (R.). — L'hérédité tuberculeuse. *Rev. Franç. Gyn. et Obst.*, 4, 182, 1927.
466. MALARTRE. — Acquisitions récentes concernant le Bacille de Koch. *Thèse*, Lyon, n° 81, 1926-1927.
467. MALASSEZ et VIGNAL. — *Arch. Physiol. Norm. et Path.*, 2, 369, 1883.
468. id. *Arch. Physiol. Norm. et Path.*, 4, 81, 1884.

469. MANDALASI. — Il bacillo tubercolare nel liquido amniotico delle gestanti tubercolose. *Ann. Ostet. y gynec.*, 1928.
470. MANFREDI et PARINO. — In tema di filtrabilita del virus tubercolare. *Riv. San. Sic.*, 1383, oct. 1929.
471. id. Virus tubercolare filtrabile e tubercolosa atipica sperimentale. *Riv. di pat. e clin. della tub.*, 234, 1931.
472. id. *Id. Riv. Sanit. Sicil.*, 19, 4, 1931.
473. MANGANOTTI. — Prime ricerche con filtrati di tubercolosi cutanea. *Soc. Ital. di dermat. e sifil.*, 781, avril 1928.
474. MANTOUX et PARAF. — Etude des réactions cutanées provoquées par le filtrat stérile de B. K. C. R. *Soc. de Biol.*, XCV, 1100, 1926.
475. MANZI. — Il virus filtrabile tubercolare e il suo passaggio attraverso la placenta. *Rinasc. Med.*, 18, 1093, 1928.
476. MANZI et COZZI. — Sulla trasmissione della tubercolosi della madre al feto. *Arch. Ostet.*, 38, 537, 1931.
477. MARCHISOTTI. — Sobre formas filtrables del bacillo di Koch. *Rev. Sud-Am. Endocr.*, vol. XIII, 13, 1930.
478. MARCORA (F.). — Tubercolosi prenatale e virus filtrabile tubercolare. *Gaz. Sanitaria*, III, p. 3, 1928.
479. MARINO et RICCARDI. — Sulla filtrabilita del virus tubercolare. *Annali d'igiène*, XXXVII, 86, 1927.
480. MARKIANOS. — Filtration du virus de la lèpre des rats. *Bul. Soc. Path. exot.*, XXII, 410, 1929.
481. id. Le développement du virus filtrant avant sa transformation en bacille de la lèpre des rats. *Bul. Soc. Path. Exot.*, XXII, 537, 1929.
482. MARTELLI. — Le forme filtranti del bacillo di Koch e l'eredita tubercolare. *Rinas Med.*, IV, n° 15, 341, 1927.
483. MARTINOLLI. — A propos d'une lésion ganglionnaire type lymphogranulomateux observée au cours d'une étude sur la transmission transplacentaire de la tuberculose. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 12, 1045, 1929.
484. id. Contributo sperimentale allo studio della trasmissione transplacentare della tubercolosi. *Riv. Ital. di Ginec.*, IX, 389, 1929.
485. id. Trasmissione transplacentare della tubercolosi. *Atti Soc. Ital. Ostet.*, 27, 440, 1929.

486. MARTOATMOJO. — Bijdrage tot de studie ovan het ultra-virus tuberculeux. *Inaug. Dis. Leiden*, 1931.
487. MAZZACUVA. — Ricerche sperimentale sulla produzione di lesioni specifiche mediante iniezione di filtrati tubercolare. *Accademia Medica*, n° 12, 1931.
488. MELLON et JOST. — Observations on the filtrability of B. Tuberculosis. *Proc. Soc. For exp. Biol. and Med.*, XXIV, 8, 743, 1927.
489. id. Experiments on the filtrability of the granular phase of the tubercle bacillus. *Am. Rev. of Tub.*, XIX, 5, 483, 1929.
490. id. *J. of Bact.*, XVII, 56, 1929.
491. MELLON. — New studies on the filtrability of the tubercle group. *Proc. Soc. for exper. Biol. and Med.*, 29, 206, 1931.
492. id. Experiments on a filtrable phase in the life history of the tubercle bacillus. *Tubercle*, XIII, 10-24, 1931.
493. MENNITI. — Sull' azione tossica ed immunizzante del virus filtrabile tubercolare. *Ann. Dell' Inst. Maragliano*, X, 6, 345, 1932.
494. MIGLIAVACCA. — Sul passaggio transplacentare del virus tubercolare filtrabile. *Atti Soc. Ital. Ostet.*, XXVII, 444, 1929.
495. id. Trasmissione transplacentare del virus tubercolare filtrabile e alterazioni istopatologiche negli organi fetali. *Boll. Soc. Med. Cir Pavia*, VII, 183, 1929.
496. id. *Haematologia*, XI, 1930.
497. id. Ricerche sperimentali sulla trasmissione transplacentare dell' ultravirus tubercolare. *Ann. Ostet.*, 53, 1151, 1931.
498. MINCLIN. — A study on tubercle virus. *Baillies London*, 1927.
499. MIRA (F. de). — Sur la morphologie du bacille tuberculeux. *Bull. Soc. Port. Sc. Nat.*, X, 11, 1927.
500. MONALDI (V.). — Lo stato attuale degli studi sull' ereditarietà tubercolare. *Biologia e Medicina*, n° 4, 1930.
501. MONCKEBERG (O.) et VERGARA. — Investigaciones experimentales y clinicas sobre heredita de la tuberculosis. *Revista Med. do Chile*, oct. 1927.

502. id. L'hérédité de la tuberculose. *Progrès Médical*, LVI, 30, 1231, 1928.
503. id. *Bull. Soc. Obstétr. et Gyn.*, XVII, 217, 1928.
504. MONCKEBERG (C. B.). — L'infection tuberculeuse congénitale. *Rev. de la Tub.*, XII, n° 4, 1931.
505. MONTANARI (A.). — La presenza ed il significato biologico delle forme granulari del bacillo della tubercolosi. *Rev. di Cli. Med.*, n° 17, 1927.
506. id. Sulle minime forme del virus tubercolare. *Riv. di Clin. Med.*, n° 20, 1928.
507. MONTEMARTINI (G.). — Caratteri morfologici culturali del B. K. ed asserita filtrabilità del virus tubercolare. *Boll. Ist. Sier. Milanese*, IV, 1-13, 1925.
508. MORON. — Contaminacion intrauterina de la tuberculosis in uervas concepciones sobre el virus filtrabile. *Prensa Medica Arg.*, 15, 588, 1927.
509. MOROSOWA (E.). — Zur frage der filtrierbaren Formen des Tuberkulose erregers. *Zentrabl. f. Bakt. Parasit.*, CXIII, 200, 1929.
510. MORTON et KAHN. — *The Am. Rev. of tub.*, août 1929.
511. MROWKA (F.). — Die filtrierbaren Krankheitserreger und Merkes zum Tuberkulose Problem. *Leipzig Johan Ambrosius Barth*, 1931.
512. MUCH (H.). — Ueber die granulare nach ziel nicht farblare Form der Tuberkulose Virus. *Beitr. z. Klin. der Tub.*, VIII, 85, 1907.
513. id. Die Variation der Tuberkelbacillus in form und Wirkung. *Beitr. Z. Klin. der. Tub.*, 77, 1, 60, 1931.
514. MUNOZ (F. E.). — Sur la bactériologie de la tuberculose. *Progr. Clinica*, 38, 546 et 655, 1930.
515. MUSSO (A.). — Sulla filtrazione del virus tubercolare. *Archiva di Biologia*, mai-juin 1928.
516. NAKAJO-GOROKU. — Filtration experiment with tubercle bacilli. *Jap. Med. World.*, 8, 120, 1928.
517. NASSO (F.). — La trasmissione transplacentare della tubercolosi. *XII° Congrès italien de Pédiatrie*, Naples, 1927. *Pediatria*, 1927.
518. id. *Riforma Medica*, 51, 1927.
519. id. L'infezione tubercolare da virus filtrabile nel neonate e nel lattante. *Gazz-Osp.*, II, 1269, 1928.
520. NASTA. — Présence de formes filtrables du B. K. dans les épanchements de pleurésie séro-fibrineuse. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVI, 9, 591, 1927.

521. NASTA et BLECHMANN. — Leucocytes et formule leucocytaire chez le cobaye infecté. *C. R. Soc. de Bio.*, CI, 2, 318, 1929.
522. NASTA (M.), JOVIN (F.) et BLECHMANN (M.). — Maladie toxique mortelle déterminée par le virus tuberculeux filtrable chez le cobaye exposé aux rayons de Röntgen. *C. R. Soc. de Biol.*, CIII, 1369, 1930.
523. NASTA (M.) et BLECHMANN (M.). — Action toxique de certains virus tuberculeux filtrables, entretenus par passages successifs. *C. R. Soc. de Biol.*, CIII, 1367, 1930.
524. NASTA (M.), JOVIN (F.) et BLECHMANN (M.). — Résistance du virus filtrant tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CIV, 21, 723, 1930.
525. id. Action des antiseptiques et des rayons ultra-violets sur le virus tuberculeux filtrable. *C. R. Soc. de Biol.*, CIV, 25, 1075, 1930.
526. id. Action pathogène du virus tuberculeux filtrable pour le lapin soumis à l'action des rayons X. *C. R. Soc. de Biol.*, CV, 27, 49, 1930.
527. id. Recherches expérimentales sur l'action pathogène du virus tuberculeux filtrable. *Arch. Roum. path. exp. et microb.*, IV, 135, 1931.
528. id. Importance de la durée des irradiations et de la dose de virus inoculée dans la production de la maladie toxique déterminée par le virus tuberculeux filtrable chez le cobaye irradié par les rayons R.-X. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 21, 847, 1931.
529. id. Transmission par passage de la maladie toxique mortelle déterminée par le virus tuberculeux filtrable chez un cobaye exposé aux rayons X. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 21, 849, 1931.
530. NASTA et BLECHMANN. — Recherches expérimentales sur l'action pathogène du virus tuberculeux filtrable. *Revue de pathol. comparée*, 424, 32, 1932.
531. NATALE (Luigi di). — Ricerche sulla filtrabilità del virus tubercolare nelle urine di ammalati affetti da tubercolosi renale negative batteriologicamente per il B. K. *Atti d. Soc. It. di Urologia*, 174, 1929.
532. id. *Arch. ital. clin.*, XXII, 775, 1929.
533. id. *Ann. ital. clin.*, 8, 44, 1929.

534. NAYRAC et BRETON. — Etude anatomo-pathol. du testicule chez le cobaye inoculé avec une souche de tuberculose virulente ou avec une culture bovine Vallée filtrée. *C. R. Soc. de Biol.*, 108, 1257, 1931.
535. id. Héritéité paternelle. *Presse Médicale*, 63, 1181, 1931.
536. id. *Echo Médical du Nord*, 457, 1931.
537. NÈGRE (L.). — Eléments filtrables du B. K. et hérédité de la tuberculose. *Semana Med.*, II, 1251, 1927.
538. id. *Rev. Med. Cir. do Brazil*, XXXVI, 125, 1928.
539. NÈGRE (L.) et VALTIS (J.). — Action des extraits acétoniques du B. K. sur les propriétés pathogènes des éléments filtrables du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CV, 28-183, 1930.
540. id. *Annales de l'I. P.*, p. 45, 6, 587, 1931.
541. id. Sur les éléments filtrables du bacille bilié de Calmette et Guérin. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 21, 774, 1931.
542. NÈGRE, VALTIS et SAENZ A. — Isolement en culture des bacilles acido-résistants issus de l'ultravirus tuberculeux en partant de cobayes traités par des injections d'extrait acétonique de B. de K. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 22, 942, 1931.
543. NÈGRE (L.), VALTIS (J.) et LABERNADIE (V.). — Bacille paratuberculeux isolé des expectorations d'un malade atteint de lésions pulmonaires. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 23, 1054, 1931.
544. NÉLIS (P.). — Ultravirus tuberculeux dans les urines de sujets atteints de tuberculose rénale. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVI, 1, 21, 1927.
545. NÉLIS (P.) et BERNARD (L.). — Les travaux français récents sur la filtrabilité du virus tuberculeux et le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Presse Médicale*, XXXV, 24, 721, 1927.
546. NÉLIS (P.). — *C. R. Soc. de Biol.*, XCVII, 23, 475, 1927.
547. id. L'intradermo-réaction au filtrat d'une culture de bacilles de Koch chez l'enfant issu de parents tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVII, 681, 1927.
548. id. Réactions cutanées obtenues au moyen de filtrat de culture de bacilles de Koch. *Arch. Internat. de pharmacodyn. et de therap.*, 33, 4, 482, 1928.
549. NÉLIS (P.) et PICARD. — Sur l'inocuité du B. C. G. *C. R. Soc. de Biol.*, CV, 185, 1930.

550. NINNI (C.). — Influence de l'âge des cultures pour la mise en évidence de l'ultravirus tuberculeux par inoculation directe dans les ganglions lymphatiques. *C. R. Soc. de Biol.*, CIII, 11, 891, 1930.
551. id. L'esistenza dell'ultravirus tubercolare. *Riforma Medica*, 19, 1930.
552. id. Granulémie prébacillaire. *Riforma Medica*, 46, 715, 1930.
553. id. Démonstration de l'existence de l'ultravirus tuberculeux par l'inoculation directe dans les ganglions lymphatiques. *Acad. des Sciences*, 597, 1930.
554. id. *Rev. de la Tub.*, 558, 1930.
555. id. *Giorn. di Batt. e Im.*, 5, 477, 1930.
556. id. *Annales de l'I. P.*, XLV, 4, 1930.
557. id. L'ultravirus dans les produits tuberculeux, son rapport avec l'état de l'infection. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 14, 17, 1931.
558. id. Sur la technique à employer pour obtenir des filtrats contenant des éléments filtrables du virus tuberculeux. *Annales de l'I. P.*, 6, 598, 1931.
559. id. Les éléments filtrables des bacilles tuberculeux aviaires et des bacilles paratuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 19, 615, 1931.
560. id. Essai de culture des éléments filtrables des bacilles paratuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 19, 618, 1931.
561. id. Aspect de l'infection bacillaire provoquée par l'ultravirus tuberculeux inoculé en série par voie lympho-ganglionnaire. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 22, 984, 1931.
562. NINNI et SEGA. — A proposito del lavoro del Prof. Segal e Dott. Brustolon : « Contributo allo studio del virus filtrabile tubercolare. » *Rev. di Pat. et Clin. di Tub.*, VII, 586, 1931.
563. NINNI (C.). — La culture indirecte pour déceler l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CX, 18, 169, 1932.
564. NINNI (C.) et TSIU (T. F.). — Les éléments acidorésistants décelables par la méthode de Van Deinse sont des bacilles vrais issus de l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CX, 18, 173, 1932.

565. NINNI (C.). — Culture de l'ultravirus dans l'infection tuberculeuse héréditaire. *C. R. Soc. de Biol.*, CX, 19, 257, 1932.
566. NISHIMOTO (S.). — On the filtrability of tubercle bacilli and the intrauterin infection. *Kei-O Igaku*, VII, 2, 1927.
567. NOIR (J.). — La lutte contre la tuberculose. *Concours Médical*, nov. 1931.
568. OLSSON (P. G.). — Über gervisse Variations Formen der Tuberkrel, und Dyhteriebacillen. *Soc. Lakartion*, II, 953 et 1051, 1929.
569. ONORATO (R.). — L'ereditariea nella tubercolosi. *Arch. ital. Sci. med. colon.*, p. 337, 1928.
570. OREFICE (G.). — Un caso di tubercolosi in un neonota. *Riv. di pat. i clin della Tub.*, III, 224, 1928.
571. ORGAZ. — La transcendencia del ultravirus tuberculose en clinica. *Semana Medica*, XXXVII, 48, 1661, 1930.
572. ORSKOV (Z.). und Jensen K. — Zur « Virusform » des Tuberkelbazillus. *Zeitsch. f. Tub.*, LVII, 398, 1930.
573. OTAKAR HORACK. — *Cas. Sek. Cesk.*, 18, 1928.
574. OTTOLENGHI. — Conférence de l'Union intern. contre la tuberculose. *Policlinico*, 44, 2181, 1928.
575. OUMANSKY (V.). — Adénites bacillifères curables, unique manifestation de la tub. expér. du cobaye. *Thèse*, Paris, 42, 1930.
576. PACHECO (G.) et PAULO DE TOLEDO ARTIGAS. — Recherches directes des bacilles dans les filtrats. *C. R. Soc. de Biol.*, CX, 17, 133, 1932.
577. PAISSEAU (G.) et BÆGNER (E.). — Tuberculose aiguë et expectoration non bacillifère. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux Paris*, 12, 469, 1927.
578. PAISSEAU (G.) et VIALARD (S.). — Purpura Rhumatoïde. Présence de bacilles acido-résistants présentant les caractères de l'ultravirus tuberculeux. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôpitaux*. Paris, 1, 461, 1927.
579. PAISSEAU (G.) et OUMANSKY. — Rhumatisme tuberculeux et virus filtrant. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1397, 1928.
580. id. *Annales de Méd.*, XXVI, 1, 30, 1929.
581. PAISSEAU (G.), VALTIS (J.) et SAENZ. — Importance de l'étude des éléments filtrables dans la pathogénie et le diagnostic de la tuberculose. *Presse Méd.*, 186, 1929.

582. PAISSEAU et OUMANSKY. — Formes ganglionnaires curables de la tuberculose expérimentale du cobaye. *Rev. de la Tub.*, 5, 573, 1930.
583. id. Tuberculose fibreuse chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 1086, 1930.
584. id. Tuberculose inflammatoire du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, 1088, 1930.
585. PAISSEAU (G.), OUMANSKY (V.) et Mlle SAHERRER. — Rhumatisme articulaire aigu et tuberculose. *Rev. de la Tub.*, XII, 74, 1931.
586. PAISSEAU, VALTIS et VAN DEINSE (F.). — Sur l'examen bactériologique des crachats de quelques enfants présentant une intradermo-réaction dissociée au filtrat tuberculeux et à la tuberculine. *C. R. Soc. de Biol.*, CX, 22, 508, 1932.
587. PAISSEAU (G.), DUCAS (P.) et WEILL (J.). — Rhumatisme de Bouillaud et tuberculose. *Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 1932.
588. PAMPANA. — Sull assorbimento polmonare di bacilli para tubercolari. *Annali d'Igiene*, 39, 1929.
589. PANEK (K.). — *C. R. Soc. de Biol.*, CIV, 20, 603, 1930.
590. PANEK (K) et ZAKAROFF. — (Poznam). Recherches sur la morphologie et la biologie des éléments filtrables du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CIV, 20, 607, 1930.
591. id. Pouvoir pathogène des cultures de formes filtrantes du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVI, 10, 854, 1931.
592. PANISSET et VERGE. — De la filtrabilité du bacille tuberculeux. *Rev. gén. méd. vétér.*, XXXIV, 5, 1925.
593. PAOLINI (R.). — Sui vecchi e nuovi metodi di colorazione dei bacilli tubercolari in rapporto alla forma granulare di Much. *Rev. di pat. e clin. d. Tub.*, 2, 85, 1927.
594. PARAF (J.). — Etude biologique du liquide de péritonite allergique du cobaye tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCII, 792, 1925.
595. id. La bactériolyse du B. de K. dans les tissus. *Rev. de la Tub.*, XII, 3, 266, 1931.
596. PARC (L.). — *Union Médicale du Canada*, 1925.
597. PARTEARROYO. — Filtrabilidad del bacillo tuberculoso. *Arch. de Méd., Cir. Especial*, XXVII, 61, 1927.

598. id. *Bol. Tec. dir. Gen. Sannidad*, VIII, 1927.
- 598 bis. id. *Ann. de la Acad. Quiro. Esp.*, 721, 1927.
599. PAUTRIER et SCHAUMANN. — Les tuberculides et les nouvelles recherches sur les formes filtrantes du bacille de Koch. *Bruxelles Médical*, 25, 1926-1927.
600. PAUTRIER (L.-M.). — Certains territoires cutanés possèdent-ils une capacité réactionnelle allergique particulière. *Presse Médicale*, 34, 674, 1932.
601. PAVEL (J.). — Lettre de Roumanie. *Presse Méd.*, 35, 705, 1932.
602. PELOSO. — Tuberculosi, 1927.
603. PENTIMALLI. — Ueber chronische Proterinvergiftung und die durch sie bewirkten Veraedberongen des organes (experimentelle Untersuchungen). *Wichow's Arch.*, 275, 193, 1930).
604. PERITI (E.). — Le forme filtrabili del bacillo di Koch nelle tuberculosi polmonari cronicissime. *Policlinico (Sez. Med.)*, XXXV, 1, 32, 1928.
- 604 bis. PERLA. — *The J. of. exper. Med.*, février 1926.
605. PETRAGNANI. — Alla ricerca della forma filtrabile del virus tubercolare. *Bol. ist. sier. mil.*, III, 245, 1926.
606. id. Ereditarieta della tuberculosi sperimentale nelle cavie. *Annali d'Igiene*, 10, 1927.
607. id. Quali sono le proprieta biologiche individuati sine oggi con sicurezza nel cosi detto ultravirus tubercolare. *Boll. Ist. sier Milan*, 7, 741, 1928.
608. id. *Boll. Ist. sier Mil.*, 10, 565, 1930.
609. id. Virus migrants et virus non migrants à travers les bougies poreuses. *Soc. Int. Boll. di sez ital.*, III, 6, 291, 1931.
610. id. Alla ricerca d'ell ultravirus tubercolare nei liquidi di cultura ove per 40 giorni furono sommersi le candele porose con dentro i B. di Koch. *Bull. Ist. sier. mil.*, IX, 565, 1931.
611. id. Une cause possible d'erreur dans la recherche de ce que l'on nomme l'ultravirus tuberculeux. *Soc. int. di Mic. Boll. della sez ital.*, III, X, 639, 1931.
612. id. Le phénol pur dissoudrait les corps bactériens ? *Soc. int. di Mic. Boll. della sez ital.*, III, X, 647, 1931.
613. id. *R. Acad. dei Fisiocritici*, Sienne, 1931.

614. id. Encore un procédé pour retrouver « in vitro » et « in vivo » les bacilles acido-résistants dans les filtrats sur les bougies poreuses de suspensions de B. de K. vivants ou tués. *Soc. int. di Mic. Boll. della sez italiana*, IV, 1, 28, 1932.
615. id. Chiare prove dll' inesistenza del cosi detto « ultravirus » tuberculari. *R. Acad. di Fisiocritici in Sienna*, X, janv. 1932.
616. id. A propos de nouvelles expériences pour la reconstitution « in vitro » de bacilles acido-résistants des filtrats. *Soc. Int. di microb. Boll della sez ital.*, IV, 2, 54, 1932.
617. PETROFF. — *Gaz. méd. Ital.-Arg. contre la tub.*, 1928.
618. id. Histologische Veränderungen in der Milz bei chronische Lungentuberkulose. *Beit. z. Klin. d. tub.*, 66, 5, 660.
819. PETROFF, BRAUCH, JEMEIGS. — Resistenz der mit. abgetititen Tuberkelbazillen geimpften Murschwirchen expermentell Infektion mit virulenten Erregem gegennbre. *Zeit. f. Tuberkulose*, 49, 3, 1927.
620. PETROFF (S. A.). — Variability of the tubercle bacillus. *New-Eug. J. Med.*, 200, 1148, 1929.
621. PETROFF (S.), STEINKEN (W.) und SCHNIDER (E.). — Biologische Untersuchungen uber den Tuberkelbacillus. Unstabilität des Organismen Dissociation des Bakterien. *Beitr. Z. Klinik des Tuberc.*, LXXIV, 499, 1930.
622. PHILIBERT. — Recherches sur la virulence du pus tuberculeux avant et après la filtration. *Bull. Soc. d'étude scient. sur la Tub.*, 1, 1912.
623. PIC. — Rhumatisme et tuberculose. Evolution des idées depuis Poncet. *Jour. de méd. Lyon*, 295, 239, 1932.
624. PIC et DELORE. — Considérations cliniques sur le rhumatisme articulaire aigu tuberculeux. *Journ. méd. Lyon*, 295, 255, 1932.
625. PINNER (M.) et VOLDRICH (M.). — The disease caused by filtrates of tubercle bacillus culture (Its alleged relation to filtrable forms of tubercle bacilli). *Am. Rev. of Tub.*, XXIV, 73, 1931.
626. PINNER (M.) and WERNER (W.). — The signification of Positive and negative sputum Findings in Pulmonary Tuberculosis. *Am. Rev. Tub.*, XVIII, 490, 1928.

627. PINNER. — Modern concepts in Pathology of Tuberculosis. *Am. J. of Tub.*, XVII, 601, 1928.
628. PINOLINI (P.). — Sulla tubercolosi sperimentale delle cavié trattate con filtrato di materiale tubercolare. *Giornal di Batto Im.*, 4, 1929.
629. PIRONET. — Le bacille tuberculeux et ses formes filtrantes. *Arch. méd. belges*, LXXX, 53, 1927.
630. POLICARD (A.) et DUFOURT (A.). — Action du virus filtrant tuberculeux sur les cultures de tissus. *C. R. Soc. de Biol.*, CII, 29, 445, 1929.
631. POPPER (M.) et RAILANU. — La réinfection tuberculeuse chez les cobayes infectés auparavant par le virus filtrant tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVII, 26, 986, 1927.
632. POPPER, SLOBOSIANO et RAILEANU. — L'intradermo-réaction au filtrat tuberculeux chauffé serait-il le meilleur réactif pour la mise en évidence des infections tuberculeuses congénitales chez les enfants nouveau-nés ? *C. R. Soc. de Biol.*, XCVI, 15, 1235, 1927.
633. POPPER (M.) et RAILEANU. — L'intradermo-réaction au filtrat inactivé d'émulsion bacillaire chez les cobayes inoculés avec du filtrat tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, XCVIII, 1073.
634. id. Infection par voie digestive et intracardiaque des cobayes par le virus filtrant tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 27, 1080, 1928.
635. POTTER (F. DE). — La filtrabilité des bacilles paratuberculeux à travers les bougies Chamberland. *C. R. Soc. de Biol.*, XCI, 138, 1924.
636. id. Filtrabilité du bacille tuberculeux aviaire. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVI, 138, 1927.
637. id. Etat actuel de la question de la filtrabilité microbienne. *Rev. belge de la Tub.*, XVIII, 6, 266, 1927.
638. POZZI (A.). — Le forme filtrabili dei batteri visibili e l'ultravirus tubercolare. *Policlinico sez prat.*, II, 1822, 1931.
639. PRIBAM (E.). — Remarks on atypical formes of the tubercle bacillus. *The am. rev. of tub.*, II, 235, 1927.
640. PRIBOIANO (D.) et LACOMME (M.). — Sur la présence d'éléments filtrables dans le lait de la femme tuberculeuse. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 412, 1929.

641. PRYER (R. W.). — Filtrable stage of tuberculosis bacillus. *Am. journ. of pub. health.*, XVII, 972, 1927.
642. PUNTONI (V.). — Moderne conoscenze e nuovi orientamenti sulla biologia del bacilli tubercolare. *Atti. del Soc. di Microb. Ist. siez Milan*, 9, 1931.
643. id. Les modernes connaissances et les orientations nouvelles sur la biologie du bacille tuberculeux. *Soc. intern. di microb. Boll. di sez ital.*, III, VI, 221, 1931.
644. RABINOWITSCH-KEMPNER (Lydia). — Uebertragung der Tuberkulose durch filtrierbare Erreger. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 47, 1982, 1927.
645. id. The types of tubercle bacilli in human tuberculosis. *Am. Rev. of Tub.*, 15, 1927.
646. id. Zur frage der Filtrierbarkeit der Tuberkulose virus. *Z. Tbk.*, LII, 18, 1928.
647. id. La tuberculose spontanée chez les animaux de labo. *Ann. de Médec.*, XXV, 1929.
648. id. 50 Jahre Tuberkelbazillus. *Del. Med. Welt. N.*, 46, 1931.
649. RAIMONDI (A.). — Conceptions nouvelles sur la pathogénie et l'évolution de la tub. pulmonaire. *Rev. Prat. et clin. de Tub.*, XI, 69, 1928.
650. RAMOND et RAVAUD. — *Progrès Méd.*, déc. 1900.
651. RAVAUT (P.), VALTIS (I.) et VAN DEINSE. — Rapport sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang d'une malade atteinte de tuberculides cutanées. *Bull. Acad. de Méd.*, 26, 13, 1930.
652. RAVAUT, VALTIS et NÉLIS. — Résultats de l'inoculation du cobaye d'une sarcoïde et d'une tuberculide papule nécrotique. *C. R. Soc. de Biol.*, CI, 444, 1929.
653. RAVAUT et DESBUCQUOIS. — Eruptions tuberculoïdes survenues à la suite d'un coup de soleil chez une malade atteinte antérieurement de tuberculose ganglionnaire. *Congrès Derm. et Syphil.*, Paris, 27 juil. 1929.
654. RAVAUT (P.), VALTIS (J.) et GUERRA. — Tuberculoses granulaires de la peau d'origine sanguine et tuberculides. *Presse Méd.*, 80, 1464, 1931.

- 654 *bis*. RAVAUT, VALTIS et DE BLASIO. — La présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des malades atteints de tuberculoses cutanées. *Soc. Dermat. et Syphil.*, 7 juillet 1932.
655. RAVINA. — Tuberculose et terrain. *Presse Méd.*, 9, 140, 1929.
656. REENSTIERNA. — Sur la vie non acido-résistante du micro-organisme de la tuberculose. *Arch. de l'I. P.*, XV, 4, 1926.
657. REITTER et LÆWENSTEIN. — Rhumatismes articulaires aigus et bacillémie tuberculeuse. *Münchener Mediz Woch.*, LXXVIII, 48, 1931.
658. REMLINGER (P.). — *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 22, 278, 1928.
659. RIBADEAU-DUMAS. — L'infection tuberculeuse transplacentaire. *Rev. Pres. de Pédiatrie*, III, 3, 370.
660. RIGOBELLO (G.). — Les résultats anatomo-pathologiques et bactériologiques dans les cobayes issus de mères injectées à plusieurs reprises avec les bacilles tuberculeux et le filtrat de matériel tuberculeux. *Soc. Int. di Microb. Ball. di Sez. ital.*, III, 6, 303, 1931.
661. RIVERS. — Filtrables viruses. Londres, 1928.
662. RIVIÈRE (M.). — De quelle façon l'accoucheur doit-il envisager actuellement le problème de l'hérédité tuberculeuse. *Journal méd. français*, 130, avril 1932.
663. RIZZI et MORANDI. — Congrès de Rome, 1928.
- 663 *bis*. id. *L'Italia Sanitaria*, 1^{er} nov. 1929.
664. ROBINARGA (G.). — *La Diagnosi*, mai 1929.
665. ROBLES, ANNA. — Lesioni degli organi delle cavie trattate con l'ultravirus tubercolare filtrabile umano. *Arch. ital. anat. pat.*, n^{os} 5 et 6, Milan, 1931.
666. RØEDER. — Tuberculose et hérédité. *Mediz. Klin.*, XX, 682, 1932.
667. ROMAN. — Le bacille tuberculeux polymorphisme. *Bull. Inst. Pasteur*, XXIX, 13, 610, 1931.
668. ROMEO (G.). — Sulla eredità e sul virus filtrabile tubercolare. *Gaze. Med. Ital. Arg.*, II, 25, 1928.
669. ROSENKRANZ (B.). — Neue untersuchungen uber Tuberkulose. *Rev. Steint. Med.*, XX, 591, 1931.
670. ROSSETTI. — Ricerche sulla filtrabilita del virus tubercolare. *Boll. ist. Sier. Mil.*, VI, 111, 1927.
671. id. *Giorn. Batt. Immunologia*, VI, 129 *bis*, 1931.

672. ROSSI (P.). — L'ultravirus tuberculeux peut-il exister dans le lait provenant d'une mamelle tuberculeuse. *C. R. Acad. des Sc.*, CLXXXVI, 26, 1867, 1928.
673. id. Présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang de bovidés réagissant à la tuberculine. *C. R. Soc. de Biol.*, CI, 638, 1929.
674. id. Influence de la tuberculine et de l'accouchement. *C. R. Soc. de Biol.*, CI, 733, 1929.
675. id. L'ultravirus tuberculeux et le problème de l'hérédité. *Revue Vétérinaire*, 81, 306 et 365, 1929.
676. id. L'ultravirus chez les bovidés domestiques. *Bull. Acad. Vét. France*, III, 242, 1930.
677. RUYS (A. C.). — Problem of occurrence of filtrable form of tubercle bacillus. *Nederl. tijds*, I, 795, 1928.
678. SABATINI (M.). — La filtrabilità del virus tubercolare nel sangue e nel liquido cefalorachidiano di tubercoloso. *Giornale di fisiologia*, V, 129, 1929.
679. SABATUCCI (M.). — Le sort du B. C. G. dans les sacs de collodion. *C. R. Soc. de Biol.*, CX, 25, 945, 1932.
680. SABRAZES (J.-L.). — Modifications histologiques des ganglions suscitées par le virus filtrant tuberculeux. *Gaz. Heb. Sc. Méd. Bordeaux*, n° 18, mai 1931.
681. id. Hérité et contagion de la tuberculose. Documents personnels. *Gaz. Heb. des Sc. Méd. Bordeaux*, LII, 1931.
682. SACQUÉPÉE, LIÉGEOIS et CODVELLE. — Contribution à l'étude expérimentale de la lymphogranulomatose maligne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1203, juillet, 1930.
683. SACORAFOS. — L'hérédité tuberculeuse envisagée au point de vue clinique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Paris*, XVI, 634, 1927.
684. SÆLHOF (C. G.) and RUSSELL HERROLD (D.). — Skin reactions with filtrates of cultures of Koch strain of tubercle bacillus growing in long's synthetic medium. *Journal Am. Med. Ass.*, 88, 19, 1468, 1927.
685. SÆNZ et VAN DEINSE. — Sur les lésions ganglionnaires produites chez le cobaye par la tuberculine brute. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 38, 1928.

686. SAENZ (A.). — Contribution à l'étude des éléments filtrables du virus tuberculeux ; transformation « in vivo » de l'ultravirus non pathogène en bacilles virulents tuberculigènes. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 629, 1929.
687. SAENZ (A.). — Sur la présence dans un liquide d'hydrocèle de B. K. avirulents rendus tuberculigènes par le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 317, 1929.
688. SAENZ et TRUCHE (A.). — Sur l'infection tuberculeuse spontanée du lapin et du cobaye. *Ann. de l'I. P.*, 47, 472, 1931.
689. id. *C. R. Soc. de Biol.*, CIX, 437, 1932.
- 689 bis. SAENZ et COSTIL. — Importance de la microculture. *C. R. Soc. de Biol.*, CX, 28, 1189, 1932.
690. SAINT-GIRONS (F.). — Virus tuberculeux filtrant et hérédité tuberculeuse. *Le Nourrisson*, XV, 287, 1927.
691. SANARELLI (G.). — Le facteur héréditaire dans la tuberculose. *Congrès panam. de la tuberc.*, oct. 1927 ; in *Rev. pat. e. clin. d. tub.*, VIII, 619, 1927.
692. id. *Editrice Romana Medica Roma*, 1930.
693. SANARELLI (G.) et ALLESSANDRINI (A.). — Dimostrazione in vivo ed in vitro delle forme filtrante del virus tubercolare. *Annali d'Igiene*, VIII, 589, 1930.
694. SANARELLI (G.). — Le rôle de l'hérédité dans la tuberculose. *Rev. de Phtisiol. Méd., sociale*, V, 1930.
695. SANARELLI (G.) et ALLESSANDRINI (A.). — Démonstration in vivo et in vitro des formes filtrantes du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CIV, 26, 1241, 1930.
696. id. Ultrafiltrabilità del virus tubercolare ed evoluzione dell'ultravirus nell'organismo animale. *Ann. d'Igiene*, II, 73, 1931.
697. id. Démonstration in vivo de l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVI, 6, 426, 1931.
698. id. Passage spontané in vitro de l'ultravirus tuberculeux à travers les ultrafiltres de collodion. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 18, 443, 1931.
699. id. Culture in vitro de l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 19, 584, 1931.
700. id. *Annali d'Igiene*, 41, 377, 1931.
701. id. Ultrafiltrabilità du virus tuberculeux ; évolution de l'ultravirus dans l'organisme animal et sa culture in vitro. *Rev. de Path. comparée*, 424, 29, 1932.

702. SANARELLI (G.). — Hérité et contagion dans la tuberculose. Payot, 1931.
703. SANARELLI (G.) et ALESSANDRINI (A.). — Etudes sur l'ultravirus tuberculeux. *Annales de l'I. P.*, XLVIII, 2, 144, 1932.
704. SANARELLI (G.). — Perche non e ruisciti a porre sempre in evidenza l'ultravirus tuberculare. *Annali d'Igiene*, n° 1, p. 1, 1932.
705. SANARELLI (G.) et ALLESSANDRINI (A.). Studi sull' ultravirus tuberculare. *Annali d'Igiene*, III, 129, 1932.
706. SANARELLI (G.). — I contrattempi dell' ultravirus tuberculare. *Annali d'Igiene*, IV, 242, 1932.
707. SANCTIS, MONALDI (T.). — Action de l'ultravirus tuberculeux sur la formule hémoleucocytaire chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 1940, 1928.
708. id. Comportement de l'ultravirus tuberculeux dans l'organisme du cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 627, 1929.
709. id. Variations du rapport des lympho-monocytes dans l'infection expérimentale du cobaye par le bacille tuberculeux, l'ultravirus et le B. C. G. — *Annales de l'I. P.*, 44, 70, 1930.
710. id. Tuberculosis caseosa della cavia da ultravirus tuberculare. *Sez. ital. d. Soc. int. di microb.*, 255, mars 1930.
711. id. Contribution à l'étude des effets de l'ultravirus tuberculeux par inoculation intra-rachidienne chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, CIII, 987, 1930.
712. id. *Revue de la tuberculose*, V, 568, 1930.
713. id. Gli elementi filtrabili del bacillo tuberculare. *Giorn. di Batt. e. Imm.*, II, 202, 1930.
714. id. Les éléments filtrables du B. C. G. *C. R. Soc. de Biol.*, CVII, 21, 804, 1931.
715. id. Forme filtranti del bacillo tuberculare e B. C. G. *Riv. pat. e. clin. d. tub.*, VI, 449, 1932.
716. SANFELICE (F.). — Sul pleomorfismo dei microorganismi acido resistenti. *Ist. Sier. Mil.*, III, 355, 1924.
717. id. La influenza della temperatura sulla trasformazione dei bacilli paratubercolari in bacilli della tubercolosi. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, IV, 225, 1925.

718. SANTI-RACCHIUSA. — Ricerche microistochimiche sui granuli del bacillo tubercolare. *Giorn. di Batt. e Imm.*, III, 270, 1931.
719. SCARZELLA (M.). — Sul valore della ricerca dei granuli di Schrön, Mircoli Much per la diagnosi e la prognosi della tubercolosi infantile. *Clin. e Igiene infant.*, IV, 709 bis, 1929.
720. id. I granuli di Schrön, Mircoli, Much sono dei normali componenti del bacillo tubercolare partecipante attivamente ai suoi fenomeni riproduttivi. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, IV, 1625, 1929.
721. id. Alcune osservazioni sul ciclo evolutivo del bacillo tubercolare. *Riv. pat. e clin. tub.*, IX, 745, 1930.
722. id. I granuli di Schrön, Mircoli, Much sono dei normali componenti del bacillo tubercolare. *Giorn. Batt. e Imm.*, V, 372, 1930.
723. id. Alcune considerazioni sul ciclo evolutivo del bacillo tubercolare. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, avril 1931.
724. SCHIAVO. — Sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, VIII, 433, 1928.
725. SCHLOSSMANN. — *Bull. Union intern. contre la tub.*, 1926.
726. id. Ueber invisible Former des Leprabacillen. *Aestr. Ant.*, 10, 299 bis, 1931.
727. SCHMIDT (H.). — Ueber wachstum for dernde Eigenschaften der Filtrate von Tuberkelbacillen kulturen und anderen Stoffe. *Centralb. f. Bakt.*, XCIV, 94, 1925.
728. SCHMIDT (H.) et SYLLA. — Zur frage der zuchtung von Tuberkelbacillen aus microscopisch negativem Material. *Zeitsch. f. Tub.*, XLV, 370, 1926.
729. SCHMIDT, WEYLAND (P.). — Das tuberkulosevirus immunitatfragen bei der Tuberkulose. *Munch. Med. Wochensch.*, VII, 275, 1931.
730. SCHMIDT (G.). — Studien uber die filtrierbaren Formen des Erregerers der Tuberkulose. *Zeitsch. f. Hyg. und Inf. Krank.*, CXII, 95, 1931.
731. id. Weitere Studien uber das sogenannte Ultravirus der Tuberkulose. *Zeitsch. f. Hyg.*, CXIII, 90, 1931.
732. SCHNEIDER (E. A.). — Zur frage nichtsaurefesten Formen der Tuberkelbazillus. *Zeitsch. f. Tuberk.*, LVIII, 4, 274, 1930.

733. SCHNEIDEWIG (A.). — Le psoriasis considéré comme une tuberculide et son traitement par l'antigène méthylique. *Accion. Medica*, I, 167, 1931.
734. SEGA (A.) et BRUSTOLON (A.). — Contributo allo studio del virus tubercolare filtrabile. *Riv. pat. e. clin. d. tub.*, VI, 441, 1930.
735. id. Il decorso ed il quadro anatomo patologico dell'inoculazione sperimentali degli elementi filtrabile del virus tubercolare hanno caratteristiche specifiche loro proprie ? *Riv. pat. e. clin. d. tub.*, VII, 616, 1930.
736. id. Contributo allo studio del virus filtrabile tubercolare. *Rev. pat. e. clin. d. tub.*, V, 349, 1931.
737. SELTER et BLUMEMBERG. — Ueber filtrierbaren Formen der Tuberkelbacillus. *Zentrabl. f. Bakt.*, X, 167 et 176, 1929.
738. id. *Krank Forschung*, VII, 1-45, 1929.
739. id. *Zentabl. f. Bakt.*, CX, 167, 1929.
740. SEPPILLI (A.) et RAVASINI (J.). — Formes filtrantes du virus tuberculeux et cultures de tissus *in vitro*. *Boll. Sez. ital. Soc. internationale Microb.*, V, 1929.
741. id. *Boll. Ist. Sier Milanese*, VII, 1930.
742. id. *Boll. Sect. intern. di Microb.*, XI, 1930.
743. SERGENT (E.), DURAND et BENDA. — La transmission transplacentaire de la tuberculose. *Acad. de Méd.*, 7 déc. 1926.
744. id. *Presse Médicale*, n° 99, 1926.
745. SERGENT (E.). — Les horizons nouveaux de la phtisiologie. *Presse Médicale*, 18 juillet 1928.
746. SERGENT (E.), DURAND (H.) et BENDA (R.). — Tuberculose placentaire; tuberculisation du cobaye après inoculation du sang du cordon. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 28, 1928.
747. SERGENT (E.) et PRIBOIANO (D.). — Présence des éléments filtrables du B. K. dans le liquide d'ascite de la cirrhose atrophique de Laennec. *C. R. Soc. de Biol.*, C, 547, 1929.
748. SERGENT (E.) et KOURILSKY (R.). — Asthme, périlobulite et ultravirus tuberculeux. *Presse Médicale*, II, 187, 1930.
749. id. *Revue de la tuberculose*, XI, 327, 1930.

750. SERGENT (E.), DURAND (H.), KOURILSKY et BENDA. — Le virus filtrant tuberculeux en clinique ; la phase antébacillaire. *Presse Médicale*, 53, 889, 1930.
751. SERRIES. — Contribution à l'étude du virus filtrant tuberculeux. *Thèse Montpellier*, n° 30, 1928.
752. SEWALD. — Possible source of so-called spontaneous tuberculosis in guinea-pigs. *Am. Rev. of Tub.*, XVIII, 829, 1928.
753. SILVA. — Intorno all' azione dei bacilli della tubercolosi aviaria e dei filtrati d'emulsioni di organi di conigli morti di tubercolosi aviaria e nelle uova di pollo fecondate. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, VIII, 469, 1929.
754. SILVESTRINI (R.). — Linfogramulomatose maligne e infezione tubercolare. *Ann. Fac. Med. Cir. di Perugia*, XXIX, 103, 1926.
755. id. Pouvoir pathogène du virus tuberculeux. *Diagnosi*, XI, 263, 1931.
756. SIMON et VERMELIN. — A propos de l'hérédité tuberculeuse. *Bull. Soc. Obst. et Gynéc.*, XIV, 612, 1925.
757. SIMON. — En marge des expériences de Ravaut sur les tuberculides. *Bull. Médical*, VII, 112, 1932.
758. SIVORI. — *Riforma medica*, 36, 1154, 1920.
759. SOLI (U.), GUERCIO et ROBLES. — Alterazione anatomiche nelle cavie trattate con prodotto di filtrazione di materiale tubercolare umano. *Riv. di pat. e. clin. della Tub.*, III, 237, 1931.
760. id. *Riv. Sanit. Sicil.*, 4, 290, 1931.
761. SOLI (U.). — Id. *Riv. Pat. e clin. della Tub.*, VI, 430, 1931.
762. SOSSI. — Sulla infezione transplacentare da virus tubercolare filtrabile e sulle conseguenze in rapporto ai problemi della predisposizione o dell'immunità congenitale. *Riv. di clin. Pediatria*, 26, 605, 1928.
763. SOTIRIOU (S.). — Contribution à l'étude de la filtrabilité du bacille tuberculeux. *Thèse Paris*, n° 45, 1930.
764. SPENGLER. — *Zeitschr. f. Hyg. und Infekt.*, 49, 541, 1905.
765. STEMPA (H.). — The variations of the tubercle bacillus in clinical specimens. *Am. Rev. of Tub.*, XII, 443.
766. STEPHANI, CHERBULIEZ. — Tuberculose et hérédité. *Rev. de Phtisiol. med. soc.*, n° 5, 1930.
767. STERLING-OKUNIEWSKI (S.). — L'hérédité de la tuberculose. *Rev. de la Tub.*, 6, 839, 1927.

768. id. Réaction cutanée au filtrat tuberculeux chez les sujets sains et atteints de tuberculose. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVIII, 1, 71, 1928.
769. id. Sur l'importance que présente la découverte du virus tuberculeux filtrant pour la phtisiologie. *Lyon Médical*, 2, 609 et 637, 1928.
770. id. Ueber gewisse Tuberkulose Formen und ihre Beziehungen zum filtrierbaren Virus. *Wien. Klin. Wchnschr.*, XXXIII, 1928.
771. id. *Wien. Klin. Wchnschr.*, XLI, 1148, 1928.
772. STERLING. — Le problème de la tuberculose en 1882 et en 1932. *Polska Gaz. Lek.*, XII, 213, 1932.
773. STICKL. — Die veränderungen der Tuberkelbazillen bei der Passage durch uberhend gehaltene Planzen. *Med. Klin.*, VI, 210, 1931.
774. STERLIZER. — *La tuberculosi*, 1926.
775. STOLZ (J.). — Morphologie des changements produits par le filtrat de B. K. chez le marsouin et le lapin. *Cas. Lek. Ces.*, LI, 1745, 1928.
776. STOLZOVA (M.). — Effet destructeur de l'ébullition du lait sur les formes filtrables du B. K. *Bratisl. Lek. Lisly*, 9, 445, 1929.
777. SUQUE CODINA (J.). — La forme filtrable représente-t-elle une phase d'évolution du B. K. ? *Arch. Med. Cir. y espec.*, 35, 6-12, 1932.
778. SWEANY et PINNER. — *J. Infect. Dis.*, 37, 340, 1925.
779. SWEANY et WASICK. — *Am. Rev. of Tub.*, 12, 316, 1925.
780. SWEANY (H. C.). — Mutation forms of Tubercle bacillus. *Am. J. Med. Ass.*, LXXXVII, 1206, 1926.
781. id. The granules of the tubercle bacillus. *Am. Rev. of Tub.*, XVII, 53, 1928.
782. id. Filtrability of tubercle bacillus. *Am. Rev. of Tub.*, XVII, 77, 1928.
783. id. The regeneration of acid fastness in apparently degenerated Tubercle bacilli. *Am. Rev. of Tub.*, V, 630, 1928.
784. SZIGETI. — Die Filtration der Fabrikmassig in grossen Mengen erzeugten deren mit Hilfe eines Bakterien Filters. *Prag. Arch. Tierned.*, VIII, 147, 1928.
785. SZULE. — Virus filtrables. *Zentr. f. Ges. Tub. Forschung*, 33, 284, 1930.

786. id. Ueber die Frage ob die Filtrierbaren Formen zugeschriebene makroskopische veränderung spezifisch ist. *Beitr. z. Klin. der Tub.*, LXXVIII, 18 et 32, 1931.
787. TAGLIABUE. — Ricerche sulla pretesa filtrabilità del bacillo di Koch. *Boll. Ist. Sier. Mil.*, V, 228, 1928.
788. TARANTELLI. — Ricerche sulla filtrabilità di un bacillo di Koch isolato da lesioni tubercolari cutanee. *Giorn. It. di dermat. e Sifil.*, LXXI, 71, 1930.
789. id. *Arch. Ital. di dermat.*, VI, 79, 1930.
790. TEDESCHI. — *Boll. Soc. Med. Clin. di Modena*, 1930.
791. TERZANI (A.). — Alcune osservazioni sulla morfologia e la morfogenesi del bacillo di Koch. *Giorn. Clin. Med.*, XI, 400, 1930.
792. THOMPSON (W. P.) et FROBISCHER (F.). — The filterability of tubercle bacillus. *Am. Rev. of Tub.*, XVIII, 822, 1928.
793. id. *Nat. tub. A. T.*, XXIV, 243, 1928.
794. THOMSEN (O.). — Ueber das sogenannte Filtrierbare Tuberkulose Virus. *Ugeskr. Laeg.*, II, 729, 1929.
795. TOGOUNOFF (Mlle). — Sur les éléments filtrables du virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVII, 22, 349, 1927.
796. id. Recherche des éléments filtrables du virus tuberculeux dans les crachats. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVII, 24, 547, 1927.
797. TOGOUNOFF (A.). — Les éléments tuberculeux filtrables dans les organes tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVII, 24, 625, 1927.
798. TORRES (S.) et MELLO (T.). — Filtrabilidade do bacillo di Koch. *Riv. di Zootechnico et veter*, XIII, 125, 1927.
799. id. *Boll. do Minist. di agric. Rio de Janeiro*, 1927.
800. TOULOUSE (E.), VALTIS (S.), SCHIFF (P.) et VAN DEINSE (F.). — Virus tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien d'un dément précoce. *C. R. Soc. de Biol.*, CVI, 12, 1144, 1931.
801. TRAMBUSTI (A.). — Sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Rinnovamento medico*, VII, 1928.
802. TROISIER (J.) et SANCTIS MONALDI. — Le bacille de Koch, virus de sortie. *Ac. de Méd.*, mai 1932.
803. URIZIO (L.). — Contributo allo studio del virus filtrabile della tubercolosi. *Riv. di Pat. e clin. della Tub.*, I, 65, 1929.

804. id. Sulle pretese forme filtrante del bacillo della tubercolosi umana derivato da alcune specie di bruchi (*Bombix mori* e *Galleria mellonella*) e da arachnidi. *Riv. di Pat. e clin. della Tub.*, I, 128, 1929.
805. VALTIS (J.). — Sur la filtration du bacille tuberculeux à travers les bougies Chamberland L2. *C. R. Soc. de Biol.*, XC, 19, 1924.
806. id. id. *Rev. de la tuberculose*, 218, janvier 1924.
807. VALTIS (J.). — Sur la filtration à travers la bougie Chamberland L2 du bacille de Koch provenant d'un pus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XC, 74, 1924.
808. id. Formes filtrables dans les cultures du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, XC, 1130, 1924.
809. id. Sur la filtrabilité du bacille tuberculeux. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XXXVIII, 453, 1924.
810. id. Rapidité de l'infection tuberculeuse chez le cobaye par inoculation intrapéritonéale de produits tuberculeux filtrés sur bougie Chamberland L2. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIV, 4, 237, 1926.
811. VALTIS (J.), NÈGRE et BOQUET. — Sur l'action sensibilisante et immunisante des filtrats d'exsudats tuberculeux bacillifères, *C. R. Soc. de Biol.*, XCIV, 4, 235, 1926.
812. VALTIS (J.). — Sur l'apparition rapide d'éléments virulents filtrables dans les organes infectés par le bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIV, 6, 376, 1926.
813. id. Propriétés pathogènes des bacilles acido-alcool-résistants issus de l'ultra-virus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVII, 23, 477, 1927.
814. VALTIS (J.), NÈGRE, BOQUET et Mlle CERTONCINY. — Sur la virulence des bacilles acido-résistants provenant des éléments filtrables du bacille de Koch. *C. R. Soc. de Biol.*, XCVII, 1667, 1927.
815. VALTIS (J.). — Réactions intradermiques à la tuberculine chez les jeunes cobayes. *C. R. Soc. de Biol.*, n° 25, 1928.
816. id. Notions nouvelles sur les éléments filtrables du bacille tuberculeux. *Presse Médicale*, XXXVI, 113, 1928.
817. id. Filtrabilité du bacille tuberculeux. *Arch. de Médecine Cir. y esp.*, 28, 687, 1928.
818. id. *Paris Médical*, 1928.

819. VALTIS et MISEIWICZ (Jeanne). — Sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le sang des femmes tuberculeuses pendant la période de menstruation. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 19, 7, 1928.
820. VALTIS (J.) et LACOMME. — Recherches des anticorps tuberculeux dans les filtrats des nouveau-nés issus de mères tuberculeuses. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 24, 447, 1928.
821. VALTIS (J.), SAENZ (A.) et DE SANTIS MONALDI. — Sur la production du phénomène de Koch par inoculation chez les cobayes tuberculeux des filtrats tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, XCIX, 33, 1558, 1928.
822. VALTIS (J.). — Les éléments filtrables du bacille tuberculeux et leur rôle dans l'hérédité et dans l'infection bacillaire. *Paris Médical*, 37, janvier 1929.
823. id. Sur le sort éloigné des cobayes infectés par voie transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CIII, 1096, 1930.
824. VALTIS (J.) et SAENZ (A.). — Effets conjugués de l'ultravirus tuberculeux et de l'inoculation du B. C. G. chez le cobaye. *C. R. Soc. de Biol.*, CI, 351, 1929.
825. id. Les filtrats de voiles jeunes de cultures tuberculeuses exercent-ils une influence protectrice vis-à-vis de l'infection tuberculeuse virulente ? *C. R. Soc. de Biol.*, CI, 2, 353, 1929.
826. id. Infection fœtale transplacentaire par l'ultravirus tuberculeux chez la brebis. *C. R. Soc. de Biol.*, CII, 386, 1929.
827. id. Sur la culture de l'ultravirus tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CIII, 3, 134, 1930.
828. VALTIS (J.). — Sur les éléments filtrables du virus tuberculeux. Ultravirus tuberculeux. *La Vie Méd.*, 5, 245, 1930.
829. id. *Munchen tierartz Wehrsch.*, LXXXI, 111, 1930.
830. id. Rôle pathogène de l'ultravirus tuberculeux. *Rev. prat. d. mal. de pays chauds*, 10, 417, 1930.
831. VALTIS (J.) et VAN DEINSE (F.). — Le B. C. G. peut-il devenir virulent par culture sur filtrats tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, CVI, 12, 1109, 1931.
832. VALTIS. — *La Médecine*, 12, 349, 1931.

833. VALTIS (J.) et VAN DEINSE (F.). — Effet des inoculations intrapéritonéales de phosphates de Ca précipité chez les cobayes tuberculeux et chez les cobayes sains. *C. R. Soc. de Biol.*, CIX, 10, 836, 1932.
834. id. Sur l'obtention d'un sérum de cheval antifiltrat-tuberculeux par inoculation intraveineuse de filtrats de voiles jeunes de bacille de Koch. *C. R. Soc. de Biol.*, CX, 16, 10, 1932.
835. id. Diagnostic différentiel de l'infection tuberculeuse pauci-bacillaire et de l'infection due à l'ultravirus tuberculeux par inoculation au cobaye. *La Médecine*, p. 330, mai 1932.
836. VAN DER LEE. — *Inaug. Diss. Utrech.*, 1928.
837. VANNUCCI (D.). — Sulle proprietà infettanti dei filtrati di prodotti tubercolari. Ricerche sperimentali. *Lo Sperimentali*, III, 69, 1924.
838. id. O Problema da filtrabilidade do germe do tuberculoso. *Arch. di Biologia*, CIL, 73, 1929.
839. VASCELLARI (G.). — Contributo allo studio della filtrabilità del virus tubercolare. *Policlinico* (sez. med.), XXXV, 17, 1928.
840. id. Il virus filtrabile nelle culture di bacilli di Koch. *Riv. di Pat. e Clin. della Tuberculosis*, VIII, 649, 1929.
841. id. Il virus filtrabili nei prodotti tubercolari. *Clin. Med. Ital.*, LXI, 184, 1930.
842. VASILIU (T.) et IRIMINOIU (J.). — *C. R. Soc. de Biol.*, XCIV, 1311, 1926.
843. VAUDREMER. — Un bacille tuberculeux humain ; un bacille tuberculeux bovin acido-résistants facultatifs. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXXIV, 259, 1921.
844. id. Un procédé de culture homogène rapide du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXXV, 1055, 1921.
845. id. *La Médecine*, mars 1922.
846. id. Formes filtrantes des bacilles tuberculeux. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXXIX, 80, 1923.
847. id. Le bacille de la tuberculose. *Paris Médical*, LI, 26, 1924.
848. id. Le développement du bacille tuberculeux et ses conséquences. *Rev. de Médecine*, 4, 1926.
849. id. Le bacille tuberculeux ; étude bactériologique, clinique et thérapeutique. *Presses Universitaires*, 1927.

850. id. Le développement du bacille tuberculeux ; les conséquences pratiques. *Bull. Méd.*, 42, 1927.
851. VAUDREMER, PUTHOMME et PAULIN. — Nouvelles recherches sur le développement du bacille tuberculeux ; applications thérapeutiques. *Bull. Ac. de Méd.*, XCVII, 203, 1927.
852. id. *Gaz. des Hôpitaux*, XII, 189, 1927.
853. VAUDREMER. — Découverte de la filtrabilité du bacille de la tuberculose ; ses conséquences en biologie. *Concours Méd.*, 3510, 1928.
854. id. Etude biologique du bacille tuberculeux ; ses formes filtrantes. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, LXXVII, 1, 16, 1931.
855. VAUDREMER, SEZARY et Mlle BRUN. — Culture de germes provenant de lépromes et de rates lépreuses filtrées. *C. R. Soc. de Biol.*, CIX, 8, 624, 1932.
- 855 bis. VAUDREMER. — Le développement du bacille de la tuberculose. *Presse Médicale*, n° 77, 1446, 1932.
856. VEBER. — *C. R. Soc. de Biol.*, XCIV, 1, 8, 1926.
857. VEBER et IONESCO. — Ultravirus tuberculeux dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang chez une femme enceinte atteinte de tuberculose granulique avec méningite; syndrome de Couvelaire chez l'enfant. *C. R. Soc. de Biol.*, CII, 1113, 1930.
858. VELEZ (J.). — El polimorfismo del virus tuberculoso; contribucion a su estudio. *La Clinica*, IX, 5, 129, 1927.
859. VERRATI. — Esiste un virus tubercolare sotto forma diversa dal bacillo di Koch. *Riv. di pat. e clin. d. Tuberc.*, VIII, 629, 1930.
860. VERDINA (C.). — Tuberculosi da infezione con materiale filtrato attraverso candela Chamberland. *Giorn. della Regia Accademia di Torino*, 148, 1925.
861. id. Ulteriore ricerche sulla filtrabilita attraverso candela di Chamberland del virus tubercolare. *Giorn. di Batt. e Immun.*, 208, 1926.
862. VERGE et LESBOUYRIES (G.). — Les formes filtrantes du bacille de Koch dans la tuberculose canine. *Rev. Gén. de Méd. Vétér.*, 424, 1928.
863. VERGE et PLACIDI (L.). — L'ostéo-arthropathie hypertrophiante d'origine tuberculeuse. Un second cas chez une lionne. *Recueil de Méd. Vétér.*, 65, 1929.

864. VEYRIÈRES. — La tuberculose héréditaire tardive. *Le Monde Médical*, 38, 627, 1928.
- 864 bis. VINZENT (R.). — Le bacille de l'adénite cervicale bénigne du cobaye. *Annales de l'Inst. Pasteur*, XLII, 529-541, 1928.
865. VOLTA (A.) (Della) et PATRIZI (C.). — Linfogramulomatosi maligna. Fr. Vallardi, Editore, Milano, 1929.
866. VROOMAN. — Development of knowledge concerning tuberculosis. *Canad. Med. Ass. Journal*, 594, mai 1928.
867. WALGREEN (A.). — *Congrès de la tuberculose*, p. 365, Rome, 1928.
868. WASSIC (E.). — Deki Tuberkulenich Materie. *Waprossi Tuberk.*, n° 4, 1926.
869. WEBER et BOVE. — Remarques sur la lymphogramulomatose maligne. *Münchener Med. Wochenschr.*, XIX, 745, 1932.
870. WEICHARD WOLFGAND. — *Congrès de la tuberculose*. Rome, 1928.
871. id. Ueber die Untersuchung von filtraten aus Tuberkelbacillen Angangmaterial. *Zentrabl. für Bakter.*, LIII, 8 bis, 1929.
87. WEISSMANN-NETTER. — Adénopathie suppurée dans un cas de lymphogramulomatose maligne. *Soc. Med. Hôp. Paris*, 3 juillet 1931.
873. WELEMSKY (F.). — Ueber die filtrierbare Formen der Tuberkelbacillus. *Zentr. f. Ges. Tub. Forsch.*, XXVIII, 305, 1928.
874. WHERRY. — *J. infectious diseases*, XIII, 144, 1913.
875. WIGNIOLLE (A.). — La tuberculose ganglio-hilaire de l'adolescent et de l'adulte. *J. des Sc. Méd. de Lille*, 31 août 1930.
876. YOSHINAGA et ENDO. — On the strain of tubercle bacillus which is filtrable through the Chamberland filter. *Tokio Iji.-Shinshi*, 2490, 1926.
877. ZANELLI. — *Academia Camasiana Roma*, 8 mars 1928.
878. ZAPPIA (M.). — Contributo alla conoscenza delle forme filtrabili del virus tubercolare. *Giorn. di Tisiol.*, IX, 37, 1931.
879. ZETCHNOVITZER et KAROUT. — Zur frage der Filtrierbarkeit der Tuberkel bazillen. *Zentralbl. für Bakteriöl.*, CVIII, 189, 1928.

880. id. De la filtrabilité des bacilles tuberculeux. *Journ. de Microbiol.*, V, 97, 1927.
881. ZARLF (M.). — Zur Klinik und Anatomie der angeborenen Tuberkulose. *Beitr. zur Klinik der Tuberkulose*, LXXIV, 3 et 4, 380, 1930.
882. ZLATOGOROFF, ZETCHNOVITZER und KOSCHKIN. — *Deutsch. Mediz. Wochensch.*, XLVII, 437, 1921.
883. ZUCCOLA (P.). — Forma tubercolare da virus filtrabile ? *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, XII, 590, 1927.
884. id. Ricerche sulla filtrabilità del virus tubercolare. *Riv. di Pat. e Clin. d. Tub.*, IV, 264, 1928.
885. id. Infezione tubercolare transplacentare da virus filtrabile. *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, VII, 627, 1928.
886. id. Il virus filtrabile nelle varie forme di tubercolosi polmonare. *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, IX, 791, 1928.
887. id. Infezione transplacentare da virus filtrabile. *Riv. di Pat. e Clin. della Tub.*, VI, 476, 1931.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE. — DE LA MISE EN EVIDENCE DES ELEMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBER- CULEUX. LES TECHNIQUES	7
CHAPITRE PREMIER. — OU TROUVE-T-ON LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX ?.....	9
I. — Cultures de Bacilles Tuberculeux.....	9
1° Aperçu général	9
2° Influence du milieu de culture	10
3° — de l'âge des cultures.....	11
4° — des repiquages	11
5° — de la virulence	12
6° — de la souche	12
7° — de la variété de bacilles.....	13
II. — Produits pathologiques et organes tuberculeux..	15
CHAPITRE DEUXIÈME. — ISOLEMENT DES ÉLÉMENTS FILTRA- BLES DU VIRUS TUBERCULEUX	19
I. — Préparation du matériel à filtrer	19
1° Cultures	19
2° Produits pathologiques	20
3° Remarques à propos de la dilution	21
II. — Choix et montage des bougies ; Leur vérification	21
III. — La filtration	24
IV. — Vérification des filtrats	25
V. — L'ultrafiltration	26

CHAPITRE TROISIÈME. — TECHNIQUES DE LA MISE EN ÉVI- DENCE DES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCU- LEUX A PARTIR DES FILTRATS	30
I. — Examen direct	30
II. — Cultures	31
III. — Inoculation des filtrats aux animaux	35
A. — Erreurs à éviter dans l'interprétation des lé- sions produites par inoculation expérimentale des éléments tuberculeux filtrables	36
a) Adénite cervicale bénigne du cobaye.....	37
b) Tuberculose spontanée	39
c) Pseudo-tuberculoses	41
d) Bacilles para-tuberculeux	43
B. — Techniques des inoculations	46
IV. — Recherche des germes dans les lésions expéri- mentales	48
A. — Examen direct des frottis	48
B. — Culture des éléments filtrables après passage chez le cobaye	49
CHAPITRE QUATRIÈME. — RÉSULTATS NÉGATIFS ET OBJEC- TIONS	52
A. — Causes habituelles des échecs	52
B. — Objections faites à l'existence des éléments tuberculeux filtrables	54
DEUXIÈME PARTIE. — LE POUVOIR PATHOGENE EXPERIMENTAL DES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX.....	59
AVANT-PROPOS	61
CHAPITRE PREMIER. — INFECTIONS RÉALISÉES PAR INOCU- LATION DE FILTRATS DE CULTURES DE BACILLES DE KOCH OU DE PRODUITS PATHOLOGIQUES TUBERCULEUX	65

A. — Inoculations sous-cutanées	65
a) Forme latente	65
b) Forme cachectisante	67
c) Formes dans lesquelles apparaissent des lésions rappelant les lésions classiques de la tubercu- lose expérimentale	68
1° Forme nodulaire	69
2° Forme caséuse	69
B. — Inoculations par diverses voies	71
C. — Techniques spéciales destinées à renforcer le pouvoir pathogène des éléments tuberculeux filtrables	75
D. — Conclusions	78
CHAPITRE DEUXIÈME. — DE LA TRANSMISSIBILITÉ EN SÉRIE D'ANIMAL A ANIMAL DES INFECTIONS PRODUITES PAR LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX	
I. — Expériences de transmission négatives.....	84
II. — Expériences de transmission douteuses.....	87
III. — Expériences de transmission où l'injection ne détermine que des infections latentes ou cachecti- santes sans processus tuberculigène	90
IV. — Expériences de transmission où apparaissent d'une façon passagère des lésions rappelant la tu- berculose type Villemin	93
V. — Expériences de transmission dans lesquelles les éléments tuberculeux filtrables provoquent rapide- ment des lésions tuberculeuses transmissibles en série	126
VI. — Conclusions	133
CHAPITRE TROISIÈME. — DE LA RÉCUPÉRATION DU POU- VOIR TUBERCULIGÈNE DES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VI- RUS TUBERCULEUX AU COURS DES PASSAGES SUCCES- SIFS D'ANIMAL A ANIMAL	
I. — Influence de la virulence de la souche initiale..	137

II. — Influence du terrain.....	140
III. — Répartition des éléments filtrables dans les filtrats	141
IV. — Influence des doses injectées	142
V. — Rapport entre le retour des éléments filtrables à la forme bacillaire et leur pouvoir pathogène	143
CHAPITRE QUATRIÈME. — ETUDE DU POUVOIR PATHOGÈNE DES CULTURES D'ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBER- CULEUX	145
CHAPITRE CINQUIÈME. — INFECTIONS RÉALISÉES A L'AIDE D'ULTRAFILTRATS	159
CHAPITRE SIXIÈME. — LES LÉSIONS HISTOLOGIQUES PRO- VOQUÉES PAR LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBER- CULEUX	163
I. — Formes produisant des lésions différentes de celles de la tuberculose classique.	163
1° Modifications histologiques des ganglions.....	164
2° Modifications histologiques des autres tissus....	170
a) Poumons	170
b) Foie	171
c) Rate	171
d) Sang	171
II. — Formes avec lésions rappelant la tuberculose classique	172
III. — Éléments filtrables du virus tuberculeux et cultures de tissus	173
CHAPITRE SEPTIÈME. — LES RÉACTIONS ALLERGIQUES....	175
I. — Réactions tuberculiniques	175
II. — Réactions au filtrat de cultures de bacilles de Koch	177
III. — Phénomène de Koch	178

CHAPITRE HUITIÈME. — POUVOIR ANTIGÉNIQUE ET POUVOIR IMMUNISANT DES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX	181
I. — Recherche des anticorps développés par inoculation des éléments tuberculeux filtrables.....	181
II. — Essais d'immunisation des cobayes par inoculation d'éléments filtrables	182
III. — Recherches personnelles sur le pouvoir immunisant des éléments filtrables du virus tuberculeux..	185
IV. — Essais de traitement de la tuberculose expérimentale par des injections répétées de filtrats tuberculeux	194

TROISIÈME PARTIE. — DU RÔLE JOUÉ PAR LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX EN PATHOLOGIE HUMAINE	201
---	-----

CHAPITRE PREMIER. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES RECHERCHES CLINIQUES EFFECTUÉES A PROPOS DU VIRUS TUBERCULEUX FILTRABLE	203
--	-----

CHAPITRE DEUXIÈME. — DU RÔLE JOUÉ PAR LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX DANS CERTAINS SYNDROMES DONT LA NATURE TUBERCULEUSE RESTE INCERTAINE OU DOUTEUSE	213
I. — Démence précoce	213
II. — Rhumatisme articulaire	214
III. — Erythrémie	215
IV. — Purpura rhumatoïde	215
V. — Tuberculides	216
VI. — Erythème polymorphe	219
VII. — Lymphogranulomatose maligne	220

CHAPITRE TROISIÈME. — DU RÔLE JOUÉ PAR LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX DANS L'ÉVOLUTION DE LA TUBERCULOSE HUMAINE.	227
CHAPITRE QUATRIÈME. — DU RÔLE JOUÉ PAR LES ÉLÉMENTS TUBERCULEUX FILTRABLES DANS LA PROPAGATION DE L'INFECTION TUBERCULEUSE CHEZ L'HOMME	245
CHAPITRE CINQUIÈME. — DU RÔLE DES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX DANS L'HÉRÉDITÉ DE LA TUBERCULOSE	253
I. — Du passage des éléments filtrables tuberculeux à travers le placenta chez les animaux et chez la femme	255
1° Contamination du fœtus par le bacille de Koch..	256
2° Des méthodes utilisées pour étudier la transmission transplacentaire des éléments tuberculeux filtrables	259
3° La transmission des éléments filtrables chez les animaux	262
4° L'infection transplacentaire chez la femme tuberculeuse	265
a) Les réactions allergiques chez les enfants nés de mères tuberculeuses	266
b) Mise en évidence des éléments filtrables dans les organes de fœtus ou de nouveau-nés humains et dans les annexes fœtales	267
II. — Du rôle pathogène, chez les nouveau-nés, des éléments filtrables tuberculeux transmis par voie placentaire	269
III. — Conclusions	274
ETUDE D'ENSEMBLE SUR LES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU VIRUS TUBERCULEUX. LEUR SIGNIFICATION	276
BIBLIOGRAPHIE	289



